

I 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害に関連する周産期背景因子

研究分担者 大藤さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師
研究代表者 奥山宏臣 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学教授

研究要旨

【研究目的】 NICU ならびに小児外科を擁する国内主要 13 施設の協力を得て、症例対照研究を行い、極低出生体重児の壊死性腸炎（NEC）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、胎便性腹膜炎（MP）などの消化管機能障害に関連した周産期背景因子を明らかにする。

【研究方法】 症例は、協力医療機関で、2003 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI、MP、その他）に対して開腹手術を受けた極低出生体重児（出生体重 $\leq$ 1500g）である。対照は、各症例に対して、在胎期間と出生体重が対応する 2 例の患者（消化管機能障害非手術例）を選定した。症例と対照の診療録より収集した項目は、母体の背景因子、児の発症前背景因子などである。データ解析では、症例と対照の特性比較で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子について、conditional logistic regression model によりオッズ比（OR）、95%信頼区間を算出した。

【研究結果】 症例 187 例（NEC 52 例、FIP 63 例、MRI 50 例、MP 13 例、その他 9 例）、対照 367 例を解析対象とした。

疾患全体の発症関連因子として、双胎以上（OR=2.39）、母体ステロイド投与（OR=0.38）、男児（OR=1.69）、サーファクタント投与（OR=2.96）、動脈管開存症（OR=1.71）、インダシン投与（OR=2.16）、母乳による経腸栄養（OR=0.30）、を認めた。疾患別では、NEC で双胎、男児、インダシン投与による OR 上昇、母体ステロイド投与による OR 低下、FIP で動脈管開存症による OR 上昇、母体ステロイド投与や経腸栄養（母乳）による OR 低下、MRI で双胎、サーファ

クタント投与による OR 上昇、母体ステロイド投与や経腸栄養（母乳）による OR 低下、を認めた。

また、疾患全体の病態に関連する因子として、院外出生（OR=3.26）、入院時日齢（出生日の翌日以降）（OR=11.1）、胎便排泄遅延（OR=2.05）、グリセリン浣腸（OR=0.47）、ガストロ注腸（OR=6.41）、消化管出血（OR=2.47）、を認めた。疾患別では、NEC で消化管出血、FIP で院外出生、入院時日齢（出生日の翌日以降）が多く、グリセリン浣腸施行例が少ない、MRI で胎便排泄遅延、グリセリン浣腸施行例、ガストロ注腸施行例が多いという所見を得た。

【結論】 消化管機能障害の発症に関連がみられた母体の因子は、双胎↑、母体ステロイド投与↓、児の因子では、男児↑、サーファクタント投与↑、動脈管開存症↑、インダシン投与↑、経腸栄養（母乳）↓、であった。また、疾患の病態に関連する因子として、院外出生↑、入院時日齢（出生日の翌日以降）↑、胎便排泄遅延↑、グリセリン浣腸↓、ガストロ注腸↑、消化管出血↑、を認めた。本結果は、診療ガイドライン・診断基準の作成に有用な基礎資料となる。

A. 研究目的

周産期医療の進歩により低出生体重児の救命率は改善傾向にあるが、その一方で種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となってきた。なかでも壊死性腸炎（NEC）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、胎便性腹膜炎（MP）といった疾患は、低出生体重児によくみられる重篤な消化管合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。そのため、各疾患の周産期背景因子の解析から、その発症関連因子を明らかにし、予防法を確立することは、低出生体重児全体の予後改善に不可欠である。しかし、これまでのところ、低出生体重児の消化管機能障害に関する本邦での大規模な疫学研究は実施されていない。そこで、我々は、国内主要13施設の協力を得て、症例対照研究を行ない、極低出生体重児におけるNEC、FIP、MRI、MPなどの消化管機能障害に関連した周産期背景因子を検討した。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要13施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院）において、以下に示す1)～3)の条件を満たすNEC、MRI、FIP、MPを症例とした。

- 1) 2003年1月1日～2012年12月31日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後28日未満に開腹

術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。

- 2) 出生体重1500g以下。
- 3) 致死的染色体異常(13,18トリソミー)は除く。

NEC、MRI、FIP、MPの定義は以下の1)～4)とした。

- 1) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類はBell分類を基本とする。
- 2) FIP：組織学的および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 3) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部X線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいはmicrocolonを呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸にcaliber changeを認める。
- 4) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対照は、各症例に対して、週数（±1週）と体重（±50g）が対応する2例の患者（消化管機能障害非手術例）を選定した。症例と対照の診療録から収集した項目は、疾患名、在胎週数、

出生体重、母体の関連因子（出産時年齢、妊娠・分娩歴、胎児数、胎盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、絨毛膜羊膜炎、基礎疾患の有無、ステロイド投与）、児の関連因子（性別、先天異常、アプガースコア、蘇生時酸素投与・気管内挿管、呼吸窮迫症候群、遷延性肺高血圧、酸素投与、人工呼吸療法、一酸化窒素療法、サーファクタント投与、動脈管開存症、インダシン投与、ステロイド全身投与、Probiotics 投与、消化管出血、多血症、輸血、交換輸血など）である。

データ解析では、症例と対照の特性比較で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子（呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、インダシン投与、抗真菌薬投与）について、conditional logistic regression model によりオッズ比（OR）および95%信頼区間（95% CI）を算出した。この際、疾患の発症に関連する因子と、疾患の病態に関連する因子については、別々に検討することとした。多変量解析では、疾患の発症に関連する因子についての単変量解析で有意差を認めた変数をモデルに含めた。

以上の解析を、全症例 vs. matched control のみならず、疾患毎に解析を行うことで、疾患に特徴的な発症危険因子を検討した。なお、 $P < 0.05$ を統計学的有意差あり、 $0.05 < P < 0.1$ を境界域の有意差ありと判断した。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。本研究では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票

（CRF）に記載しないようにした。CRF に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上で CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連結可能にするための対応表は、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開は行っている。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有すること、本研究が公的助成金で行われていることなどを、研究代表者がもつホームページに掲載した。もし研究対象者および保護者から責任医師にデータ非使用の要請があった場合には、必要があれば研究代表者を通じて CRF を破棄し、データ集計前であればデータの集計や解析にはその情報を除外して行った。

C. 研究結果

1. 症例の背景（表1）

国内 13 施設から登録を得た症例 187 例、対照 367 例を解析対象とした。症例の疾患内訳は、NEC 52 例、FIP 163 例、MRI 50 例、MP 13 例、その他 9 例であった。

症例と対照の在胎期間は、それぞれ

26.6±2.5 週、26.5±2.6 週、出生体重は 790±254g、794±255g であり、マッチングは良好であった。

2. 母体因子の分布状況（表2）

症例と対照の特性で差を認めた因子は、妊娠初期の超音波確認、胎児数、母体ステロイド投与であった。

分娩様式、出産時年齢、妊娠歴、出産歴、胎盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、絨毛膜炎、前期破水、基礎疾患などとの関連は認めなかった。

抗真菌薬投与、多血症、輸血などとの関連は認めなかった。

4. 疾患の発症に関連する因子（表4）

背景因子の分布状況で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子のうち、疾患の発症に関連すると思われる因子について、単変量解析および多変量解析を行なった。

多変量解析で有意差を認めた変数は、双胎以上（ref. 単胎）（OR=2.39）、母体へのステロイド投与（OR=0.38）、男児

表1. 全症例と全対照の比較

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		P値**
		n (%)		n (%)		
疾患名	NEC	52 (28)		102 (39)		
	FIP	63 (34)		124 (48)		
	MRI	50 (27)		97 (37)		
	MP	13 (7)		26 (10)		
	その他*	9 (5)		18 (7)		
MRIの有無 (対照のみ)	なし			297 (88)		
	あり			41 (12)		
	欠損			21		
初回排便日齢 (対照のみ)	mean (SD)			1.3 (2.4)		
	median (range)			1 (0-30)		
	欠損			42		
在胎週数 (週)	mean±SD	26.6±2.5		26.5±2.6		0.745
	median (range)	26.3 (22.0-36.1)		26.4 (22.0-35.4)		
出生体重 (g)	mean±SD	790±254		794±255		0.929
	median (range)	727 (332-1498)		733 (350-1460)		

*総腸間膜症／空腸捻転 1人、胃穿孔／術後癒着性イレウス 1人、中腸軸捻転 1人、腸重積 1人、腸管Mucor症 (NEC様) 1人、バンドによる小腸閉塞1人、内ヘルニア 1人、病名不明 2人

**連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。カテゴリー変数は χ^2 検定によりP値を算出。

3. 児の因子の分布状況（表3）

児の因子で差を認めた変数は、院外出生、入院時の日齢、性別、サーファクタント使用、敗血症、胎便排泄遅延、グリセリン浣腸、ガストロ注腸、経腸栄養（母乳）、Probiotics投与、消化管出血、交換輸血であった。

出生年、出生時身長、出生時体重、先天異常、アプガースコア、酸素使用、気管内挿管、ステロイド全身投与、抗生物質投与、

（OR=1.69）、児へのサーファクタント投

与（OR=2.96）、児へのインダシン投与（ref. ステロイド・インダシン両方なし）

（OR=2.16）、経腸栄養（母乳）（OR=0.30）、であった。なお、児へのステロイド／インダシン投与の代わりに、動脈管開存症をモデルに組み込んだ多変量解析では、動脈管開存症のOR（95%CI）は1.71（0.99-2.94）を示した。

5. 各疾患の発症に関連する因子（表5）

疾患別に検討したところ、NECに関連する因子として、双胎以上（ref. 単胎）（OR=6.88）、母体へのステロイド投与（OR=0.22）、男児（OR=6.70）、児へのインダシン投与（ref.ステロイド・インダシン両方なし）（OR=9.92）を認めた。

FIPでは、母体へのステロイド投与（OR=0.38）、経腸栄養（母乳）（OR=0.23）で、ORの有意な低下を認めた。

MRIでは、双胎以上（ref. 単胎）（OR=3.15）、母体へのステロイド投与（OR=0.19）、児へのサーファクタント投

表2. 母体因子の分布状況

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		P値*
		n (	%)	n (	%)	
妊娠初期の超音波確認	なし	19 (	11)	14 (	5)	0.010
	あり	153 (	89)	282 (	95)	
	不明	15		71		
分娩様式	経膣	38 (	20)	88 (	24)	0.625
	予定帝王切開	11 (	6)	19 (	5)	
	緊急帝王切開	137 (	74)	260 (	71)	
	不明	1				
母親の出産時年齢 (歳)	mean±SD	31.1±5.6		30.9±5.3		0.598
	median (range)	32 (15-42)		31 (18-44)		
	欠損	2		3		
妊娠歴 (回)	mean±SD	1.3±1.5		1.3±1.6		0.600
	median (range)	1 (0-10)		1 (0-10)		
	欠損	3		3		
出産歴 (回)	mean±SD	0.7±0.8		0.7±0.9		0.862
	median (range)	0 (0-4)		0 (0-6)		
	欠損	3		3		
胎児数	単胎	133 (	72)	303 (	83)	0.006
	双胎	50 (	27)	57 (	16)	
	品胎以上	3 (	2)	6 (	2)	
	欠損	1		1		
胎盤早期剥離	なし	168 (	96)	341 (	93)	0.229
	あり	7 (	4)	24 (	7)	
	不明	12		2		
臍帯脱出	なし	169 (	98)	351 (	96)	0.359
	あり	4 (	2)	14 (	4)	
	不明	14		2		
糖尿病	なし	169 (	98)	355 (	98)	1.000
	あり	4 (	2)	8 (	2)	
	不明	14		4		
妊娠高血圧	なし	149 (	86)	303 (	83)	0.392
	あり	24 (	14)	61 (	17)	
	不明	14		3		
子癇発作	なし	171 (	98)	362 (	99)	0.335
	あり	3 (	2)	2 (	1)	
	不明	13		3		
喫煙歴	なし	123 (	89)	249 (	86)	0.349
	あり	15 (	11)	41 (	14)	
	不明	49		77		
臨床的絨毛膜羊膜炎	なし	111 (	72)	257 (	74)	0.566
	あり	44 (	28)	90 (	26)	
	不明	32		20		
組織学的絨毛膜羊膜炎	なし	74 (	62)	180 (	58)	0.378
	あり	45 (	38)	133 (	42)	
	不明	68		54		
組織学的絨毛膜羊膜炎分類	なし	74 (	63)	180 (	58)	0.109
	1度	9 (	8)	19 (	6)	
	2度	16 (	14)	36 (	12)	
	3度	18 (	15)	77 (	25)	
	不明	70		55		
前期破水	なし	104 (	59)	216 (	60)	0.987
	あり	71 (	41)	147 (	40)	
	不明	12		4		
母体ステロイド投与	なし	113 (	63)	164 (	45)	<0.001
	あり	65 (	37)	200 (	55)	
	不明	9		3		
母体基礎疾患	なし	140 (	78)	297 (	81)	0.323
	あり	40 (	22)	68 (	19)	
	不明	7		2		

*連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。
 カテゴリー変数は χ^2 検定あるいはFisher's exact testによりP値を算出。

表3. 児の因子の分布状況

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		P値*
		n (	%)	n (	%)	
出生年	2003	17 (	9)	42 (	11)	0.937
	2004	14 (	7)	28 (	8)	
	2005	19 (	10)	43 (	12)	
	2006	17 (	9)	26 (	7)	
	2007	16 (	9)	30 (	8)	
	2008	18 (	10)	25 (	7)	
	2009	23 (	12)	38 (	10)	
	2010	24 (	13)	48 (	13)	
	2011	22 (	12)	55 (	15)	
	2012	16 (	9)	30 (	8)	
	2013	1 (	1)	2 (	1)	
院外出生	なし	134 (	72)	316 (	86)	<0.001
	あり	53 (	28)	51 (	14)	
入院時の日齢	mean (SD)	2.2±6.7		2.0±16.9		<0.001
	median (range)	0 (0-66)		0 (0-227)		
	0	140 (	75)	354 (	96)	<0.001
	1+	47 (	25)	13 (	4)	
出生時身長 (cm)	mean (SD)	32.2±4.0		32.4±4.0		0.858
	median (range)	32 (20-41.6)		32 (20.0-64.0)		
	不明	7		4		
出生時頭囲 (cm)	mean (SD)	23.4±2.5		23.6±2.4		0.323
	median (range)	23 (17.0-29.8)		23.3 (18.5-32.8)		
	不明	12		14		
性別	男	115 (	61)	184 (	50)	0.011
	女	72 (	39)	183 (	50)	
先天異常	なし	181 (	97)	348 (	95)	0.264
	あり	5 (	3)	17 (	5)	
	不明	1		2		
アプガースコア (1分)	mean (SD)	4.3±2.4		4.4±2.3		0.748
	median (range)	4 (0-10)		4 (0-9)		
	欠損	2		4		
アプガースコア (5分)	mean (SD)	6.5±2.2		6.5±2.0		0.806
	median (range)	7 (0-10)		7 (0-10)		
	欠損	2		6		
蘇生時酸素使用	なし	4 (	2)	7 (	2)	0.757
	あり	174 (	98)	356 (	98)	
	不明	9		4		
蘇生時気管内挿管	なし	21 (	11)	47 (	13)	0.608
	あり	165 (	89)	320 (	87)	
	不明	1				
臍動脈カテーテル	なし	146 (	87)	273 (	82)	0.154
	あり	21 (	13)	58 (	18)	
	不明	20		36		
臍静脈カテーテル	なし	130 (	77)	240 (	72)	0.243
	あり	39 (	23)	93 (	28)	
	不明	18		34		
呼吸窮迫症候群	なし	39 (	21)	92 (	25)	0.242
	あり	148 (	79)	271 (	75)	
	不明			4		
遷延性肺高血圧	なし	166 (	90)	325 (	89)	0.873
	あり	19 (	10)	39 (	11)	
	不明	2		3		
酸素投与	なし	7 (	4)	10 (	3)	0.504
	あり	179 (	96)	357 (	97)	
	不明	1				
人工換気療法	なし	14 (	7)	27 (	7)	0.956
	あり	173 (	93)	340 (	93)	
一酸化窒素療法	なし	172 (	92)	336 (	92)	0.864
	あり	15 (	8)	31 (	8)	

表3. 児の因子の分布状況(続き)

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		P値*
		n (	%)	n (	%)	
サーファクタント投与	なし	27 (	15)	88 (	24)	0.009
	あり	158 (	85)	276 (	76)	
	不明	2		3		
ステロイド全身投与	なし	122 (	66)	231 (	64)	0.651
	あり	62 (	34)	128 (	36)	
	不明	3		8		
動脈管開存症	なし	80 (	44)	186 (	51)	0.110
	あり	103 (	56)	179 (	49)	
	不明	4		2		
ステロイド/インダシン投与	両方なし	61 (	34)	139 (	39)	0.246
	ステロイドのみ	29 (	16)	51 (	14)	
	インダシンのみ	59 (	33)	90 (	25)	
	両方あり	32 (	18)	75 (	21)	
	不明	6		12		
敗血症	なし	144 (	78)	310 (	85)	0.051
	あり	40 (	22)	55 (	15)	
	不明	3		2		
髄膜炎	なし	184 (	100)	364 (	99)	0.554
	あり	0 (	0)	2 (	1)	
	不明	3		1		
骨髄炎	なし	185 (	100)	363 (	99)	0.554
	あり	0 (	0)	3 (	1)	
	不明	2		1		
胎便排渾遅延	なし	76 (	45)	217 (	65)	<0.001
	あり	94 (	55)	119 (	35)	
	不明	17		31		
グリセリン洗腸	なし	40 (	23)	31 (	9)	<0.001
	あり	137 (	77)	312 (	91)	
	不明	10		24		
ガストロ注腸	なし	121 (	66)	313 (	90)	<0.001
	あり	63 (	34)	36 (	10)	
	不明	3		18		
経腸栄養(母乳)	なし	44 (	24)	36 (	10)	<0.001
	あり	141 (	76)	324 (	90)	
	不明	2		7		
Probiotics投与	なし	73 (	42)	115 (	34)	0.063
	あり	100 (	58)	225 (	66)	
	不明	14		27		
抗生物質投与	なし	18 (	10)	33 (	9)	0.801
	あり	161 (	90)	319 (	91)	
	不明	8		15		
抗真菌薬投与	なし	122 (	66)	223 (	64)	0.982
	あり	63 (	34)	126 (	36)	
	不明	12		18		
消化管出血の既往	なし	176 (	95)	362 (	99)	0.013
	あり	9 (	5)	4 (	1)	
	不明	2		1		
多血症	なし	181 (	99)	359 (	100)	1.000
	あり	1 (	1)	1 (	0)	
	不明	5		7		
輸血	なし	69 (	38)	138 (	38)	1.000
	あり	113 (	62)	226 (	62)	
	不明	5		3		
交換輸血	なし	173 (	95)	361 (	98)	0.047
	あり	9 (	5)	6 (	2)	
	不明	5				

*連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。

カテゴリー変数は χ^2 検定あるいはFisher's exact testによりP値を算出。

表4. 疾患の発症に関連する因子 (全症例と全対照の比較)

項目		単変量解析		多変量解析*	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
○母体の関連因子					
胎児数	単胎	1.00		1.00	
	双胎以上	2.01 (1.28-3.15)	0.003	2.39 (1.38-4.16)	0.002
母体ステロイド投与	なし	1.00		1.00	
	あり	0.41 (0.27-0.62)	<0.001	0.38 (0.22-0.63)	<0.001
○児の関連因子					
性別	男	1.64 (1.12-2.39)	0.011	1.69 (1.01-2.82)	0.045
	女	1.00		1.00	
呼吸窮迫症候群	なし	1.00			
	あり	1.41 (0.87-2.30)	0.162		
サーファクタント投与	なし	1.00		1.00	
	あり	2.45 (1.39-4.32)	0.002	2.96 (1.31-6.70)	0.009
動脈管開存症	なし	1.00			
	あり	1.44 (0.95-2.16)	0.083		
ステロイド／インダシン投与	両方なし	1.00		1.00	
	ステロイドのみ	1.28 (0.66-2.46)	0.466	1.33 (0.58-3.05)	0.505
	インダシンのみ	1.68 (1.02-2.77)	0.043	2.16 (1.09-4.30)	0.028
	両方あり	0.99 (0.54-1.79)	0.967	1.30 (0.60-2.84)	0.505
経腸栄養 (母乳)	なし	1.00		1.00	
	あり	0.33 (0.19-0.55)	<0.001	0.30 (0.15-0.57)	<0.001
抗生物質投与	なし	1.00			
	あり	0.85 (0.42-1.69)	0.635		
抗真菌薬投与	なし	1.00			
	あり	1.00 (0.58-1.73)	1.000		
Probiotics投与	なし	1.00		1.00	
	あり	0.49 (0.25-0.98)	0.043	0.63 (0.27-1.45)	0.277

*モデルに含めた変数: 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド／インダシン投与、経腸栄養 (母乳)、Probiotics投与。

表5. 各疾患の発症に関連する因子 (多変量解析)

項目		NEC症例 (52例) vs. 対照 (102例)		FIP症例 (63例) vs. 対照 (124例)		MRI症例 (50例) vs. 対照 (97例)		MRI症例 (50例) vs. MRI非手術例を除外した対照 (80例)	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
○母体の関連因子									
胎児数	単胎	1.00		1.00		1.00		1.00	
	双胎以上	6.88 (1.54-30.7)	0.012	1.69 (0.68-4.22)	0.258	3.15 (0.90-11.0)	0.073	4.32 (1.13-16.5)	0.032
母体ステロイド投与									
	なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	0.22 (0.06-0.79)	0.021	0.38 (0.16-0.89)	0.026	0.19 (0.05-0.67)	0.010	0.20 (0.05-0.80)	0.023
○児の関連因子									
性別									
	男	6.70 (1.75-25.7)	0.006	1.91 (0.74-4.95)	0.185	1.95 (0.65-5.86)	0.236	1.40 (0.39-5.07)	0.612
	女	1.00		1.00		1.00		1.00	
サーファクタント投与									
	なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	3.37 (0.51-22.1)	0.205	2.37 (0.56-10.1)	0.242	13.4 (1.38-130)	0.025	8.58 (0.79-93.2)	0.077
ステロイド／インダシン投与									
	両方なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	ステロイドのみ	5.13 (0.70-37.5)	0.108	1.12 (0.23-5.49)	0.886	0.73 (0.13-4.15)	0.721	0.43 (0.06-3.09)	0.399
	インダシンのみ	9.92 (1.39-70.9)	0.022	2.20 (0.83-5.84)	0.115	1.37 (0.26-7.27)	0.713	1.29 (0.25-6.66)	0.757
	両方あり	2.26 (0.34-14.9)	0.396	0.59 (0.16-2.22)	0.438	2.91 (0.55-15.3)	0.207	1.40 (0.21-9.21)	0.725
経腸栄養 (母乳)									
	なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	0.28 (0.04-1.80)	0.182	0.23 (0.07-0.68)	0.009	0.20 (0.05-0.84)	0.027	0.32 (0.08-1.27)	0.106
Probiotics投与									
	なし			1.00		1.00		1.00	
	あり	Not applicable		1.05 (0.21-5.13)	0.954	0.55 (0.11-2.85)	0.475	0.63 (0.13-3.08)	0.570

*モデルに含めた変数: 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド／インダシン投与、経腸栄養 (母乳)、Probiotics投与。

表6. 母体へのステロイド投与と疾患発症との関連(全症例と全対照の比較)

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		単変量解析		多変量解析*	
		n (%)		n (%)		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
母体ステロイド投与	なし	113 (63)		164 (45)		1.00		1.00	
	あり	65 (37)		200 (55)		0.41 (0.27-0.62)	<0.001	0.38 (0.22-0.63)	<0.001
	不明	9		3					
1回投与量 (mg)	0	113 (66)		164 (50)		1.00		1.00	
	≤10	6 (4)		9 (3)		1.38 (0.40-4.74)	0.605	1.33 (0.20-8.86)	0.766
	11-15	51 (30)		154 (47)		0.39 (0.24-0.64)	<0.001	0.35 (0.19-0.66)	0.001
	16+	1 (1)		3 (1)		0.39 (0.04-3.89)	0.425	0.33 (0.03-3.81)	0.372
	不明	16		37		(Trend P<0.001)		(Trend P=0.001)	
投与回数 (回)	0	113 (67)		164 (48)		1.00		1.00	
	1	14 (8)		46 (14)		0.35 (0.17-0.70)	0.003	0.25 (0.10-0.60)	0.002
	2	33 (20)		106 (31)		0.36 (0.21-0.61)	<0.001	0.33 (0.17-0.64)	0.001
	3+	9 (5)		23 (7)		0.55 (0.23-1.28)	0.162	0.36 (0.10-1.28)	0.115
	不明	18		28		(Trend P<0.001)		(Trend P=0.001)	
総投与量 (mg)	0	113 (68)		164 (51)		1.00		1.00	
	≤20	13 (8)		42 (13)		0.40 (0.20-0.83)	0.013	0.27 (0.11-0.70)	0.007
	21-24	35 (21)		97 (30)		0.44 (0.25-0.75)	0.003	0.45 (0.22-0.91)	0.025
	>25	6 (4)		18 (6)		0.48 (0.18-1.29)	0.144	0.34 (0.09-1.30)	0.113
	不明	20		46		(Trend P=0.003)		(Trend P=0.013)	
投与内容	0	113 (68)		164 (51)		1.00		1.00	
	12mg×2回	31 (19)		90 (28)		0.39 (0.22-0.70)	0.002	0.43 (0.21-0.87)	0.020
	6mg×4回	3 (2)		6 (2)		0.79 (0.15-4.08)	0.777	0.76 (0.03-22.7)	0.872
	10mg以下×3回以下	1 (1)		3 (1)		1.00 (0.09-11.0)	1.000	not applicable	
	12mg×1回	12 (7)		39 (12)		0.36 (0.17-0.77)	0.008	0.27 (0.10-0.72)	0.009
	12mg×3回以上、または13mg以上×1回	7 (4)		19 (6)		0.50 (0.20-1.28)	0.148	0.43 (0.13-1.47)	0.179
	不明	20		46					

*胎児数、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

与(OR=13.4)、経腸栄養(母乳)(OR=0.20)で、P<0.1を示した。対照に含まれていたMRI非手術例を除外しても、関連は同様であった。

なお、児へのステロイド/インダシン投与の代わりに、動脈管開存症をモデルに組み込んだ多変量解析では、動脈管開存症のOR(95%CI)は、FIPに対して境界域の

OR上昇を示した(OR=2.34, 95%CI, 0.93-5.90)。

6. 母体ステロイド投与との関連(表6)

母体ステロイド投与との関連について、1回投与量や投与回数、投与内

表7. 母体ステロイドと各疾患発症との関連(多変量解析)

		NEC症例(52例) vs. NEC対照(102例)		FIP症例(63例) vs. FIP対照(124例)		MRI症例(50例) vs. MRI対照(97例)		MRI症例(50例) vs. MRI非手術例を除外した対照(80例)	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
母体ステロイド投与	なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	0.17 (0.04-0.78)	0.022	0.38 (0.16-0.89)	0.026	0.19 (0.05-0.67)	0.010	0.20 (0.05-0.80)	0.023
1回投与量 (mg)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	≤10	1.63 (0.01-215)	0.846	Not applicable		0.35 (0.02-7.73)	0.509	0.48 (0.03-9.12)	0.623
	11-15	0.14 (0.02-0.87)	0.035	0.37 (0.12-1.13)	0.081	0.26 (0.06-1.19)	0.082	0.26 (0.05-1.51)	0.134
	16+	Not applicable		Not applicable		1.11 (0.04-28.9)	0.950	0.87 (0.03-24.1)	0.933
		(Trend P=0.038)		(Trend P=0.041)		(Trend P=0.098)		(Trend P=0.158)	
投与回数 (回)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	1	0.16 (0.02-1.37)	0.094	0.21 (0.05-0.96)	0.044	0.19 (0.03-1.27)	0.086	0.17 (0.03-1.11)	0.064
	2	0.13 (0.02-0.89)	0.037	0.21 (0.06-0.74)	0.015	0.28 (0.07-1.12)	0.072	0.38 (0.08-1.68)	0.200
	3+	Not applicable		1.67 (0.19-14.9)	0.647	0.16 (0.02-1.68)	0.126	0.21 (0.02-2.89)	0.242
		(Trend P=0.027)		(Trend P=0.063)		(Trend P=0.058)		(Trend P=0.197)	
総投与量 (mg)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	≤20	0.19 (0.02-1.97)	0.164	0.16 (0.03-0.89)	0.036	0.13 (0.02-1.04)	0.054	0.14 (0.02-1.14)	0.066
	21-24	0.14 (0.02-0.98)	0.048	0.37 (0.09-1.58)	0.179	0.53 (0.12-2.37)	0.407	0.76 (0.14-4.10)	0.748
	>25	Not applicable		1.85 (0.22-15.3)	0.567	0.05 (0.00-1.56)	0.087	0.08 (0.00-3.38)	0.183
		(Trend P=0.037)		(Trend P=0.378)		(Trend P=0.172)		(Trend P=0.514)	
投与内容	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	12mg×2回	0.14 (0.02-1.00)	0.050	0.37 (0.09-1.58)	0.179	0.40 (0.08-1.96)	0.258	0.61 (0.09-4.02)	0.607
	6mg×4回	not applicable		not applicable		not applicable		not applicable	
	10mg以下×3回以下	not applicable		not applicable		not applicable		not applicable	
	12mg×1回	0.19 (0.02-1.99)	0.168	0.16 (0.03-0.89)	0.036	0.13 (0.01-1.15)	0.067	0.15 (0.02-1.38)	0.094
	12mg×3回以上、または13mg以上×1回	not applicable		1.85 (0.22-15.3)	0.567	0.22 (0.02-2.34)	0.208	0.35 (0.02-6.48)	0.482

*胎児数、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

容などを詳細に検討したところ、特に1回投与量が11-15mg、投与回数が1回または2回で、有意なORの低下を認めた。投与内容では、12mg×1回、12mg×2回で、有意なOR低下を示していた。

NEC、FIP、MRIの総てに対して、境界域あるいは統計学的有意性を保持していた。しかし、投与内容に関して

は、より細分化されたカテゴリーとなったために検出力が低下し、境界域あ

表8. 疾患の病態に関連する因子(全症例と全対照の比較)

項目		単変量解析		多変量解析*	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
○母体の関連因子					
妊娠初期の超音波確認	なし	2.28 (1.01-5.18)	0.048	1.02 (0.32-3.28)	0.976
	あり	1.00		1.00	
○児の関連因子					
院外出生	なし	1.00		1.00	
	あり	3.77 (2.15-6.62)	<0.001	3.26 (1.51-7.05)	0.003
入院時の日齢	0	1.00		1.00	
	1+	10.6 (5.00-22.6)	<0.001	11.1 (3.56-34.7)	<0.001
敗血症	なし	1.00		1.00	
	あり	1.57 (0.98-2.52)	0.059	1.56 (0.83-2.93)	0.163
胎便排泄遅延	なし	1.00		1.00	
	あり	2.37 (1.55-3.64)	<0.001	2.05 (1.18-3.57)	0.011
グリセリン浣腸	なし	1.00		1.00	
	あり	0.34 (0.19-0.60)	<0.001	0.47 (0.22-0.99)	0.048
ガストロ注腸	なし	1.00		1.00	
	あり	5.76 (3.23-10.3)	<0.001	6.41 (2.92-14.1)	<0.001
消化管出血の既往	なし	1.00		1.00	
	あり	4.50 (1.39-14.6)	0.012	4.78 (1.19-19.2)	0.027
交換輸血	なし	1.00		1.00	
	あり	3.19 (1.06-9.63)	0.040	3.14 (0.71-13.9)	0.133

*胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

7. 母体ステロイド投与と各疾患発症との関連(表7)

疾患別の検討では、例数不足のため、検出力が低下している可能性がある。しかし、1回投与量11-15mgによるORの低下は、NEC、FIP、MRIの総てに対して、境界域あるいは統計学的有意性を保持していた。ORは、NECに対して0.14、FIPに対して0.37、MRIに対して0.26であった。また、投与回数1回または2回についても、

るいは統計学的有意差を認めた項目

は、12mg×2回投与によるNECのOR低下、12mg×1回投与によるFIP、MRIのOR低下のみ、であった。

8. 疾患の病態に関連する因子(表8)

多変量解析の結果、疾患の病態に関連する因子として、院外出生(OR=3.26)、入院時の日齢(出生日の翌日以降)(OR=11.1)、胎便排泄遅延(OR=2.05)、グリセリン浣腸(OR=0.47)、ガストロ注腸(OR=6.41)、消化管出血の既往

(OR=4.78)、を認めた。

クが低下する傾向にあり、予防法としての有用性がある。

表9. 各疾患の病態に関連する因子 (多変量解析)

項目		NEC症例 (52例) vs. NEC対照 (102例)		FIP症例 (63例) vs. FIP対照 (124例)		MRI症例 (50例) vs. MRI対照 (97例)		MRI症例 (50例) vs. MRI非手術例を除外した対照 (80例)	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
○母体の関連因子									
妊娠初期の超音波確認	なし あり	1.55 (0.19-12.7) 1.00	0.682	0.57 (0.08-4.26) 1.00	0.586	25.8 (0.61-1085) 1.00	0.089	18.5 (0.42-819) 1.00	0.131
○児の関連因子									
院外出生	なし あり	1.00 1.35 (0.25-7.35)	0.727	1.00 18.4 (3.49-97.6)	<0.001	1.00 0.46 (0.06-3.91)	0.480	1.00 0.28 (0.03-2.80)	0.276
入院時の日齢	0 1+	1.00 7.04 (0.46-109)	0.163	1.00 29.8 (3.37-263)	0.002	1.00 0.53 (0.05-5.86)	0.603	1.00 0.47 (0.04-5.34)	0.540
敗血症	なし あり	1.00 0.70 (0.16-2.97)	0.627	1.00 1.41 (0.50-3.97)	0.521	1.00 2.70 (0.46-15.9)	0.273	1.00 6.80 (0.48-96.0)	0.156
胎便排泄遅延	なし あり	1.00 1.07 (0.22-5.10)	0.933	1.00 1.12 (0.42-2.99)	0.821	1.00 17490 (0.37-8.22×10⁸)	0.075	1.00 4291 (0.10-1.93×10 ⁸)	0.126
グリセリン浣腸	なし あり	1.00 0.26 (0.03-1.95)	0.190	1.00 0.15 (0.03-0.71)	0.017	1.00 178 (2.32-13694)	0.019	1.00 245 (2.50-24081)	0.019
ガストロ注腸	なし あり	1.00 8.07 (0.24-272)	0.245	1.00 2.58 (0.72-9.27)	0.145	1.00 1051 (0.51-2163437)	0.074	Not applicable	
消化管出血の既往	なし あり	1.00 13.3 (0.97-181)	0.052	1.00 2.95 (0.11-77.0)	0.516	Not applicable		Not applicable	
交換輸血	なし あり	1.00 7.44 (0.23-242)	0.259	1.00 2.69 (0.11-66.7)	0.546	1.00 10.5 (0.12-896)	0.299	1.00 7.89 (0.12-535)	0.337

*胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

9. 各疾患の病態に関連する因子 (表9)

疾患毎に検討したところ、NECでは、消化管出血が多い傾向があった(OR=13.3)。一方、FIPでは、院外出生(OR=18.4)や入院時の日齢(出生日の翌日以降)(OR=29.8)が多く、グリセリン浣腸を施行された症例が少なかった(OR=0.15)。また、MRIでは、妊娠初期の超音波確認をされていない症例(OR=25.8)、児の胎便排泄遅延(OR=17490)、グリセリン浣腸施行例(OR=178)、ガストロ注腸施行例(OR=1051)が多かった。

10. まとめ (表10)

症例全体に対しては、双胎以上、男児、児へのサーファクタント投与、動脈管開存症、児へのステロイド投与なし+インダシン投与あり、を認める症例はハイリスク群と考えられた。一方、母体へのステロイド投与、母乳による経腸栄養例は、発症リス

疾患別では、NECの高リスク因子として、双胎以上、男児、児へのインダシン投与、低リスク因子として母体へのステロイド投与、が挙げられた。FIPに対しては、動脈管開存症が高リスク因子であり、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養が低リスク因子と考えられた。また、MRIに対しては、双胎以上や児へのサーファクタント投与が高リスク因子であり、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養は、予防因子と考えられた。

一方、疾患の病態に関連する因子として、院外出生、入院時の日齢、胎便排泄遅延、ガストロ注腸、消化管出血によるOR上昇、グリセリン浣腸によるOR低下が挙げられる。

疾患別では、NECで消化管出血が多い、FIPでは院外出生が多いため、

表10. 疾患に関連する因子 (多変量解析のまとめ)

項目	全症例 vs 対照	NEC症例 vs. 対照	FIP症例 vs. 対照	MRI症例 vs. 対照
○疾患の発症に関連する因子				
胎児数 (双胎以上)	↑	↑		↑
母体ステロイド投与 (あり)	↓	↓	↓	↓
男児	↑	↑		
児へのサーファクタント投与 (あり)	↑			↑
動脈管開存症	↑		↑	
児へのステロイド投与 (なし)・インダシン投与 (あり)	↑	↑		
母乳による経腸栄養 (あり)	↓		↓	↓
○疾患の病態に関連する因子				
妊娠初期の超音波確認 (なし)				↑
院外出生 (あり)	↑		↑	
入院時の日齢 (翌日以降)	↑		↑	
胎便排泄遅延 (あり)	↑			↑
グリセリン浣腸 (あり)	↓		↓	↑
ガストロ注腸 (あり)	↑			↑
消化管出血の既往 (あり)	↑	↑		

入院時の日齢（出生日の翌日以降）が多く、グリセリン浣腸施行例は少ない。MRI では、妊娠初期の超音波確認をされていない症例が多く、胎便排泄遅延を認め、グリセリン浣腸やガストロ注腸を施行されている症例が多かった。

D. 考察

極低出生体重児の出生数の増加とともに、消化管機能障害である4疾患（NEC、FIP、MRI、MP）は増加傾向にある。しかし、これまでのところ、開腹時の所見に基づいた疾患別の症例対照研究は報告されておらず、未熟性以外の発症要因は明らかではなかった。今回の研究では、消化管機能障害の発症に関連がみられた母体の関連因子は、双胎↑、母体ステロイド投与↓、児の関連因子は、男児↑、サーファクタント投与↑、動脈管開存症↑、

インダシン投与↑、経腸栄養（母乳）↓、であった。双胎、サーファクタント投与例、動脈管開存症を有する症例、インダシン投与例では、消化管機能障害のハイリスク群として慎重なフォローが必要である。一方、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養は、発症予防に有用である可能性がある。特に、母体へのステロイド投与については、NEC、FIP、MRI のいずれに対しても、発症リスクを減らす可能性があった。その投与内容としては、欧米で実施されているように、1回投与量12mg×2回の方法が、児の消化管機能障害の発症予防に有用であると考えられた。

発症危険因子について、疾患別に検討したところ、双胎は、NEC、MRI に対するリスク因子と考えられたが、FIP に対しては明らかな関連を認め

なかった。また、男児で NEC リスク増加、サーファクタント投与で MRI リスク増加、インダシン投与で NEC リスク増加、動脈管開存症で FIP リスク増加、経腸栄養（母乳）で FIP、MRI リスク低下など、NEC、FIP、MRI の各疾患で異なる発症危険因子・予防因子が明らかとなった。これらの結果は、それぞれが異なった病態であることを示唆している。従って、疾患毎にハイリスク群や予防法を設定していくことの必要性が考えられる。

疾患の病態に関連する因子としては、院外出生↑、入院時日齢（出生日の翌日以降）↑、胎便排泄遅延↑、グリセリン浣腸↓、ガストロ注腸↑、消化管出血の既往↑、を認めた。このうち、院外出生や入院時の日齢（出生日の翌日以降）による OR 上昇、グリセリン浣腸による OR 低下は、FIP に特徴的であった。これは、他院で診断された FIP が、手術を要する状態と判断され、本研究対象の医療機関に転送されてきた可能性を示唆している。従って、本研究対象の医療機関では、グリセリン浣腸施行例が少なく、その結果、グリセリン浣腸で見かけ上の OR 低下を示したと考えている。

このほか、疾患の病態に関連する因子を疾患別に検討したところ、NEC で消化管出血の既往が多い、MRI で胎便排泄遅延を示す症例、グリセリン浣腸施行例、ガストロ注腸施行例が多いことが示された。これらの所見は、疾患別の診断基準の作成に有用となろう。

E. 結論

症例対照研究を実施し、極低出生体

重児における消化管機能障害の関連因子を検討した。本研究結果は、疾患のハイリスク群の同定や予防法などを含めた「診療ガイドライン・診断基準」の作成に資するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討

研究分担者 永田公二 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教

研究分担者 大藤さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師

研究協力者 江角元史郎 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教

研究要旨

【研究目的】極低出生体重児の壊死性腸炎（NEC）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、胎便性腹膜炎（MP）などの消化管機能異常は、新生児外科手術の対象となるのみならず、児の生命予後に多大な影響を及ぼす。しかし、本邦におけるこれら疾

患の予後とその背景因子についてはこれまで詳細な解析が行われていない。本研究では、これら疾患について国内施設より収集した情報の解析を行い、生命予後とその関連因子を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】 2003 年 1 月～2012 年 12 月に NICU と小児外科を擁する研究参加 13 施設とその付属施設に入院をした極低出生体重児（出生体重 1500g 以下）のうち、実際に開腹手術を行われ、術中所見より NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能異常の所見を確認できた症例を対象とした。診療録に基づき後方視的に調査を行い、それぞれの疾患の生命予後、および推定される予後因子（質問票に記載）についての情報を収集し、解析を行った。また、Matched Control として同一施設に入院し在胎期間と出生体重が適合した消化管機能異常のない症例を疾患 1 例に各 2 例設定した。統計学的検討については、名義変数は Fisher の直接確率法を、連続変数についてはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。また、生存率/生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、Cox の比例ハザード法を用いて検定を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

【研究結果】 対象症例 210 例、対照 367 例の合計 577 例のデータを収集した。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上している。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に、極低出生体重児の壊死性腸炎（NEC）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、胎便性腹膜炎（MP）などの消化管機能異常は、新生児外科手術の

対象症例の疾患内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例、その他（分類不能）9 例であった。これらすべての症例より算出した 1 年生存率は、NEC 61%、FIP 86%、MRI 79%、MP 85%、対照群 92%であった。Case/Matched Control の比較では、NEC と MP で有意に生存率が低かった（それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.458$ ）。MRI は消化管穿孔を伴わない症例が多く含まれたが、消化管穿孔の有無による生命予後の差は認めなかった。生存退院の有無と質問票の全項目を単変量解析/多変量解析で解析したところ、NEC は母体年齢（31 才以上）が、FIP は出生体重（650g 以下）が、MRI は男児であることと発症時の嘔吐が、それぞれ予後不良と関連した因子であることが明らかとなった。

【結論】 本研究の結果、極低出生体重児への消化管機能障害は生命予後を悪化させること、症例における穿孔の有無は生命予後への相関は少ないこと、さらに、疾患毎に生命予後の不良因子が異なることが明らかとなった。各疾患の病態にはまだ解明されていない部分も多いが、これらの結果を基に病態の把握を進め、病態理解に基づいた診療プロトコルの作成につなげる必要がある。

対象となるのみならず、児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼすが、本邦におけるこれらの疾患の予後とその予後因子については、これまで詳細な解析・検討が行われていなかった。また、これら疾患の予防、診断、治療（手術）についても、現時点で本邦での一定したプロトコルは作成されていない状態である。

本研究では、これらの疾患の症例に

ついて国内施設に集積された情報の解析を行い、生命予後とその関連因子を明らかにし、各疾患の特徴を再検討することで、疾患予後の改善を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内 13 施設（安城更生病院、茨城県立こども病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院）において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP、MP 症例の児を対象とした。

- 4) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 5) 出生体重 1500g 以下。
- 6) 致死の染色体異常（13,18 トリソミー）は除く。

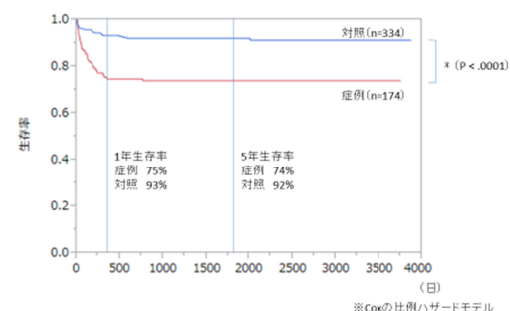
NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1)～4) とした。

- 5) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 6) FIP：組織学的および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症

細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。

- 7) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 8) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例 1 例につき 2 例の対照（週数（ ± 1 週）と体重（ ± 50 g）を合わせた非手例）を設定した。観察項目（症例調査票）として、症例の概要 11 項目（出生日、週数、出生体重など）、出生前母体因子 15 項目、出生後～発症前 26 項目、発症～手術所見 9 項目、手術後～退院まで 11 項目、退院/転院の有無、退院時の状態 10 項目、中長期予後 3 項目、追加 22 項目について情報を収集し解析を行った。



統計学的検討については、名義変数は Fisher の直接確率法を用い、連続変数についてはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。また、生存率/生

生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出し、Coxの比例ハザード法を用いて検定を行い、有意水準は $p<0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 症例の背景

国内 13 施設とその付属施設より、症例 210 例、対照 367 例の合計 577 例のデータが収集された。症例疾患の内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例。また、4 疾患に分類されなかった症例が 9 例あり、また対照として 367 例の症例情報が収集された。

症例、対照についてデータクリーニングを行い、研究対象とならない症例（適合条件を満たさない症例）を除外した。また、対照との比較を行う場合には、症例は必ず 1 例以上の有効な対照が登録されているもの、対照は症例に適合していることが確認されているもののみを使用して検討を行った。また、分類不能症例については全体の検討には加えたが、個別の検討については対象外とした。この結果、症例毎の解析は、NEC 47 例、FIP 72 例、MRI 54 例、MP 14 例、その他 7 例を対象として行い、対照との比較検討では NEC 42 例（対照 81 例）、FIP 63 例（対照 121 例）、MRI 49 例（対照 92 例）、MP 13 例（対照 26 例）を対象とした。

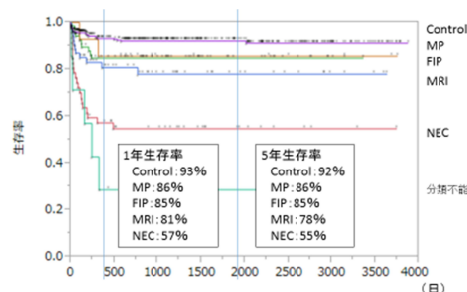
2. 症例・対象の生命予後

図 1：症例・対象の生命予後

今回集計した全症例と対照について生命予後を解析した。（図1）新生児期に開腹手術を行われた症例群は、1年生存率75%、5年生存率74%であり、手術のなかった対照群が1年生存率93%、5年生存率92%だったのと比較して有意に低い結果となった。（ $P<0.0001$ ） 症例群における生存率の低下は生後1年までが急峻であり、その後は平坦となっており、1年生存率と5年生存率はほぼ同じであった。1歳まで生存すれば生命予後の危機は減少し、安定期に入ると推測された。

図2：疾患ごとの生命予後

疾患ごとの解析結果を（図2）に示す。1

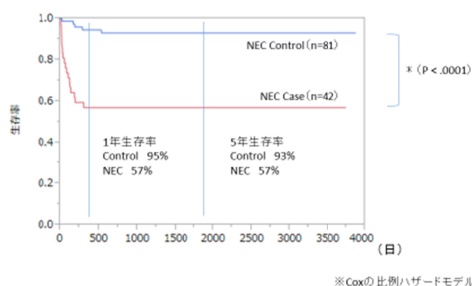


年生存率はNEC群が57%と4疾患中最も低く、MRI群で81%、FIP群で85%、MP群で86%、となった。

3. 各疾患の解析

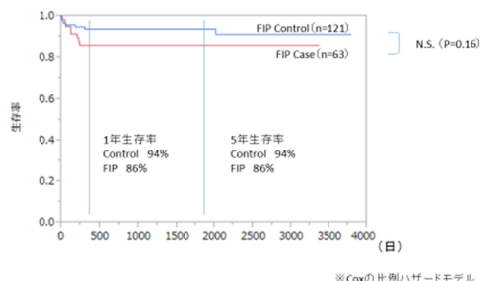
各疾患とそれぞれの Matched Control との生命予後の比較を行った結果を以下に示す。

図3 生存解析（NEC/NEC Control）



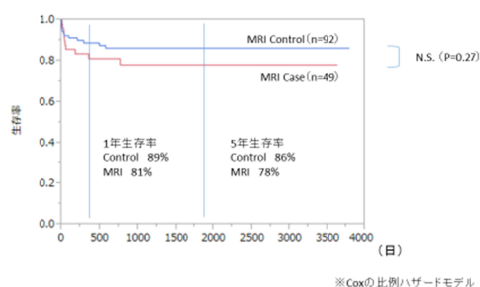
NECの生存解析（図3）ではControlの1年生存率95%に対し、NEC症例は57%と低下しており、有意に生命予後が不良であった。（ $P<0.0001$ ）

図4 生存解析（FIP/FIP Control）



FIPの生存解析（図4）ではControlの1年生存率94%に対し、FIP症例は86%であり、生命予後に有意差は認められなかった。（ $P=0.16$ ）

図5 生存解析（MRI/MRI Control）



MRIの生存解析（図5）ではControlの1年生存率89%に対し、MRI症例は81%であり、生命予後に有意差は認められなかった。（ $P=0.27$ ）

図6 生存解析（MP/MP Control）

MPの生存解析（図6）ではControlの1年生存率100%に対し、MRI症例は85%であり、有意に生命予後が不良であった。（ $P=0.046$ ）

4. 穿孔の有無と生命予後

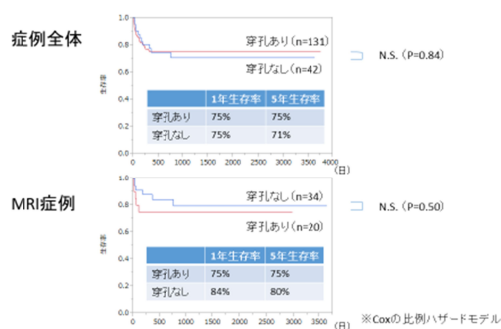
本研究は多施設研究であり、MRI児に対する手術適応が施設ごとに異なっている。MRI児においては手術時に穿孔を認めない症例も相当数含まれている（表1）。

表1 各疾患の穿孔症例の割合

	NEC	FIP	MRI	MP	合計
穿孔あり	44	70	20	11	145
穿孔なし	3	2	34	3	42
穿孔割合	93.6%	97.2%	37.0%	78.6%	77.5%

このため、症例全体とMRIで、穿孔の有無による予後の解析を行った（図7）。

図7 穿孔の有無と生命予後



症例全体、MRI症例単独のいずれでも、穿孔の有無による生命予後においては有意な差を認めなかった。

5. 評価表各項目の解析

名義変数として生存退院（転院）の有無、を目的変数とし、症例全体、および4疾患について、症例調査票全項目との相関について単因子解析を行った。有意差を認めた項目について、

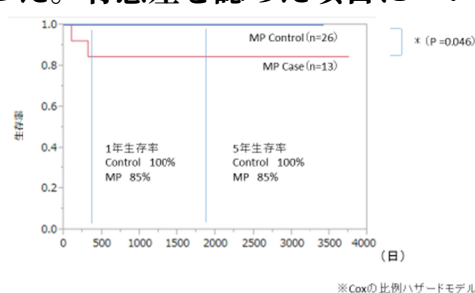
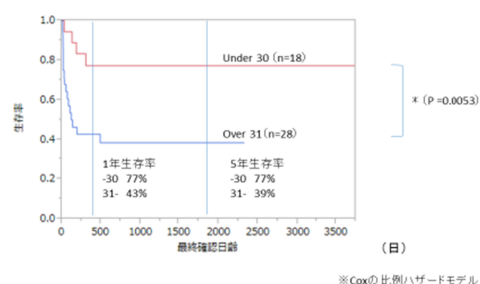


表2にまとめた。(MPについては症例数14のみであり、有意差のある項目はなかったため、表から割愛した。)

Caseは症例全体であり、週数、体格の良い症例が生存しやすく、サーファクタント投与、ステロイド投与、輸血などの集中治療が行われた症例では予後が不良であった。また、原因は不明であるが発症日齢が遅い症例のほうが予後不良であった。術前の嘔吐、採血での血小板、CRP、Lactateの数値が予後に影響し、初回腸瘻造設(吻合不能症例)、空腸瘻造設(短腸)は予後が不良であった。また、病理標本での菌体浸潤の確認、腸瘻閉鎖不能症例は予後が不良であった。人工換気は長期ほど予後が不良であったが、抜管を前提としたn-CPAPの使用症例の予後は良好であった。術後の脳室内出血は予後不良因子であった。多変量解析では術前CRP高値が有意な予後不良因子として最も相関が強く、単独の予後因子となっていた。

NECについての単変量解析では、母

体年齢(高齢)、発症日齢(遅延)、術前CRP高値、腸瘻閉鎖不能症例が、それぞれ生命予後と有意に相関した。多変量解析では、母体年齢が最も強い相関を示し、単独で有意な予後因子であった。ROC曲線よりAUCが最大となるカットオフを母体年齢31才以上



と設定し、生命予後を解析した結果を示す。(図8)

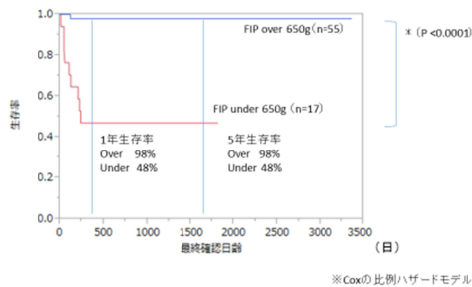
図8 NEC 母体年齢31歳以上/未満

FIPについての単変量解析では、出生身長、体重、頭位と、発症前輸血歴、初回腸瘻造設、腸瘻閉鎖困難が予後不良因子であった。多変量解析では出生体重が最も強く予後と相関した。ROC曲線よりカットオフを出生体重650gと設定し解析した生命予後を示す。

表2 生存退院の有無と調査票項目の相関 (↑: 生存退院増加、↓: 生存

	Case	(p value)	NEC	(p value)	FIP	(p value)	MRI	(p value)
在胎週数	↑	0.0146						
出生体重	↑	0.0017			↑	0.0015		
出生身長					↑	0.0196		
出生頭囲	↑	0.0093			↑	0.0060		
性別(女児)							↑	0.0357
母親年齢			↓	0.0294				
発症前サーファクタント投与	↓	0.0438						
発症前ステロイド全身投与	↓	0.0131						
発症前輸血	↓	0.0264			↓	0.0037		
発症前交換輸血	↓	0.0390						
発症日齢	↓	0.0032	↓	0.0237				
症状(嘔吐)	↓	0.0255					↓	0.0293
レントゲン所見(gasless)							↓	0.0399
術直前検査(PLT)	↑	0.0123						
術直前検査(CRP)	↓	0.0123	↓	0.0133				
術直前検査(lactate)	↓	0.0046						
初回手術での腸瘻造設	↓	0.0044			↓	0.0059		
腸瘻造設部位(空腸)	↓	0.0271						
2回目手術での腸切除							↓	0.0384
腹水培養施行の有無	↓	0.0003					↓	0.0001
組織所見(細菌真菌の浸潤)	↓	0.2350						
腸瘻閉鎖の有無(可否)	↑	0.0001	↑	0.0001	↑	0.0171	↑	0.0001
入院中人工換気日数	↓	0.0121						
入院中n-CPAP使用日数	↑	0.0481						
手術後脳室内出血	↓	0.0027					↓	0.0043

(図 8)
図 8 FIP 出生体重 650g 以上/未満



MRI についての単変量解析では、男児、嘔吐症状、レントゲンでの gassless 所見、2 回目手術での腸切除、腹水培養施行症例、腸癒閉鎖不能症例、術後脳室内出血の合併が有意な予後不良因子であった。性別が関連したのは MRI のみであった。イレウス症状を示唆する嘔吐が予後不良因子となっていたほか、gassless が予後不良因子と判定されたが原因は不明である。2 回目手術での腸切除と腸癒閉鎖不能は背景となる消化管機能障害の重症度を反映していると考えられる。腹水培養は術者の判断によるものだが、腹水混濁所見と明らかな相関は認めず、因果関係が同定できなかった。また、MRI の症例は他 3 疾患よりも SFD (Small for date: 週数相当体重の 10%tile 以下の症例) 症例の割合が多く、脳出血のリスク・ダメージが大きいものと推測された。これら因子についての多変量解析では、性別 (男児) と嘔吐症状の 2 つが有意な予後不良因子となっていた。症例を性別、嘔吐の有無で 4 群にわけた生命予後解析結果を示す。(図 9)

図 9 MRI 性別・嘔吐の有無での解析

MP は症例 14 例のみであり、単変量解析でも有意な因子を認めなかった。これ以上の統計的な因子解析は困難と判断した。

E. 結論

本研究の結果、極低出生体重児への消化管機能障害は生命予後を悪化させることが再確認された。さらに、症例における穿孔の有無は生命予後の相関は少なく、穿孔以外の要素の存在が考えられること、疾患毎に生命予後の不良因子が異なることが明らかとなった。各疾患の病態にはまだ解明されていない部分も多いが、これらの結果を基に病態の把握を進め、病態理解に基づいた診療プロトコルの作成につなげる必要がある。

F. 健康危険情報 なし

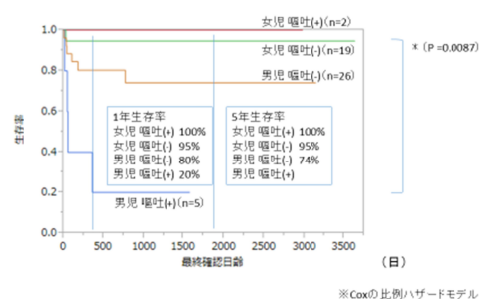
G. 研究発表 1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害を呈した極低出生体重児の修正 18 ヶ月における予後



研究分担者 早川昌弘 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 病院教授

研究要旨

【研究目的】：壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus；MRI）は極低出生体重児に見られる重篤な合併症である。本研究ではこれらの疾患にて手術をうけた極低出生体重児の生命予後および修正 18 ヶ月児における神経学的後障害について検討し、そのリスク因子の同定を行うことを目的とした。

【研究方法】：国内 11 施設における NEC、FIP、MRI にて開腹術をおこなった極低出生体重児と在胎期間、出生体重をマッチさせた 2 症例を対照として後方視的対照症例研究を行った。死亡退院および修正 18 ヶ月時の死亡および神経学的予後の危険因子について検討した。

【研究結果】：症例数は対照 261 例、NEC 44

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus；MRI）は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。近年の報告では、救命例の半数以上に精神運動発達遅延がみら

れ、FIP 47 例、MRI 42 例であった。死亡退院率については NEC 群および MRI 群が対照群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。修正 18 ヶ月時における神経学的後障害の発症率は MRI 群が対照群にくらべて有意に高かった（ $p = 0.021$ ）。死亡退院のリスク因子として small-for-gestational age（SGA）児（OR=3.67, 95%CI:1.14-9.68, $p=0.006$ ）、経腸栄養確立遅延（OR=6.10, 95%CI:2.17-20.1, $p<0.001$ ）、頭蓋内出血（OR=3.08, 95%CI:1.44-6.81, $p=0.004$ ）、NEC（OR=2.87, 95%CI:1.12-7.48, $p=0.029$ ）が独立した因子であった。修正 18 ヶ月時における死亡または神経学的予後不良については、在胎期間（OR=0.76, 95%CI:0.65-0.88, $p<0.001$ ）、男児（OR=1.91, 95%CI:1.05-3.53, $p=0.035$ ）、SGA（OR=2.40, 95%CI:1.07-5.60, $p=0.034$ ）、頭蓋内出血（OR=4.55, 95%CI:2.24-9.63, $p<0.001$ ）、MRI（OR=4.58, 95%CI:1.25-19.0, $p=0.021$ ）が独立したリスク因子であった。

【結論】：NEC および MRI は死亡退院率が高く、MRI は修正 18 ヶ月時の死亡または神経学的後障害の独立因子であった。

れることが明らかになってきた

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP 症例を集積して、死亡退院および修正 18 ヶ月時の予後（死亡および神経学的予後不良）について各疾患で比較をし、それらの関連因子について検討をした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 11 施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十

字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院)において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP を対象とした。

- 7) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 8) 出生体重 1500g 以下。
- 9) 致死の染色体異常 (13,18 トリソミー) は除く。

NEC、MRI、FIP の定義は以下とした。

- 9) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 10) FIP：組織学および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 11) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。

対象症例 1 例につき 2 例の対照 (週数 (± 1 週) と体重 (± 50 g) を合わせた消化管機能障害非合併例) を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎期間、出生体重、胎児発

育、性別、アプガースコア、母体年齢、常位胎盤早期剥離、臍帯脱出、妊娠高血圧症候群、前期破水、母体ステロイド投与、分娩様式、出生場所、胎児数、経腸栄養の確立、敗血症、慢性肺疾患、出生後ステロイド投与、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、死亡退院、1 歳 6 ヶ月における児の転帰、予後とした。胎児発育については出生体重が在胎期間の 10% タイル未満のものを small-for-gestational age (SGA) と定義した。1 歳 6 ヶ月および 3 歳時の予後については、精神運動発達が正常の症例を予後正常群、死亡または精神運動発達が異常の症例を予後異常群と定義した。

統計学的検討については、各項目について各群における比較検討をおこなった。名義変数は χ^2 検定または Fisher 直接確率法、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。Bonferroni 法にて post hoc 検定を行った。主要評価項目を死亡退院、副次的評価項目を修正 18 ヶ月における死亡または発達予後不良としてロジスティック回帰分析をおこなった。説明変数は単変量解析で有意差を認めた項目および先行研究で死亡または予後に影響を与える項目を説明変数としてリスク因子を検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

国内 11 施設から、対照 261 例、NEC44 症例、FIP47 症例、MRI42 症例のデータを収集した。

1. 症例の転帰、予後 (表 1)

死亡退院数は対照群 18 例、NEC 群

17 例、FIP 群 8 例、MRI 群 9 例で、死亡退院は全体で 13.2%であった。NEC 群および MRI 群で対照群と比べて有意に死亡退院が多かった（NEC 群 vs 対照群：p<0.001、MRI 群 vs 対照群：p=0.009）。MRI 群が対照群に比べて生存例における修正 18 ヶ月時の神経学的予後不良の率が高かった（MRI 群 vs 対照群：p=0.021）。

表 1：死亡退院、神経学的予後

症例数(人)		対照	NEC	FIP	MRI	p値
死亡退院	あり／なし	18/243	17/27	8/39	9/33	<0.001
	死亡退院 (%)	6.9	38.6	17.0	21.4	
生存者の18ヶ月時の神経学的予後	不良／正常	79/108	11/7	14/16	15/5	0.022
	不良 (%)	42.3	61.1	46.7	75.0	

2. 母体因子 (表2)

母体因子についてはNEC群が他の群に比べて妊娠高血圧症候群の割合が有意に低かった（NEC群 vs 対照群：p=0.014、NEC群 vs FIP群：p=0.007、NEC群 vs MRI群：p=0.034）。

表 2：各疾患における母体因子

症例数(人)		対照	NEC	FIP	MRI	p値
母の年齢(歳)	中央値 (IQR)	28~35	29~35	26~35	29~34	0.720
常位胎盤早期剥離	あり／なし 早剥 (%)	14/246 5.4	1/42 2.3	2/44 4.4	2/39 4.9	0.823
臍帯脱出	あり／なし 臍帯 (%)	12/247 4.6	1/42 2.3	1/45 2.2	2/39 4.9	0.761
妊娠高血圧症候群	あり／なし PIH (%)	44/215 16.7	0/43 0.0	9/35 20.5	6/34 15.0	0.001
前期破水	あり／なし 前期破 (%)	106/151 41.3	23/20 53.5	14/32 30.4	16/24 40.0	0.177
母体ステロイド投与	あり／なし 投与 (%)	130/127 50.6	15/28 46.7	19/22 46.3	13/25 34.2	0.092

3. 周産期および新生児因子 (表3)

性別についてはNEC群が他群に比べて男児の率が高かった（p=0.034）。NEC群がMRI群に比べて有意に在胎期間が短かった（NEC群 vs MRI群；p=0.034）。SGAについてはMRI群において対照群、MRIに比べてSGAの率が高かった（MRI群 vs 対照群；p=0.009、MRI群 vs NEC群；p=0.008）

表 3：周産期因子および新生児因子

症例数		対照	NEC	FIP	MRI	p値
性別	男／女	134/127	32/12	30/17	25/17	0.030
	男 (%)	51.3	72.3	63.8	59.5	
在胎期間(週)	中央値 (IQR)	26.1 24.3~28.2	25.4 24.0~26.9	26.3 24.6~28.4	27.3 25.2~29.9	0.034
	中央値 (IQR)	726 594~952	701 579~842	746 644~988	707 508~942	
出生体重(g)	多胎／単胎	44/217	14/30	14/33	13/29	0.020
	多胎 (%)	16.9	31.8	29.8	31.0	
胎児発育	SGA／非SGA	75/186	9/35	14/13	22/20	0.010
	SGA (%)	28.7	30.5	29.8	52.4	
アプガースコア (1分値)	中央値 (IQR)	4 2~6	4 1~6	4 3~6	4 2~6	0.800
	中央値 (IQR)	7 5~8	6 5~8	7 5~8	7 3~8	
アプガースコア (5分値)	中央値 (IQR)	7 5~8	6 5~8	7 5~8	7 3~8	0.577
	中央値 (IQR)	192/69 73.6	33/11 75.0	41/6 87.2	35/7 83.3	
分娩様式	帝王切／経膣	192/69	33/11	41/6	35/7	0.117
	帝王切 (%)	73.6	75.0	87.2	83.3	
出生場所	院内／院外	42/219	13/31	14/33	7/35	0.055
	院内 (%)	16.1	29.6	29.8	16.7	

4. 新生児合併症 (表4)

経腸栄養が100mL/kg/日に到達した日齢についてはNEC群、FIP群、MRI群において対照群と比較をして有意に遅かった（対照群 vs NEC群；p<0.001、対照群 vs FIP群；p<0.001、対照群 vs MRI群；p<0.001）。また、生後3週までに経腸栄養が100mL/kg/日に達した率はNEC群、FIP群、MRI群は対照群と比較をして有意に低かった（対照群 vs NEC群；p<0.001、対照群 vs FIP群；p<0.001、対照群 vs MRI群；p<0.001）。

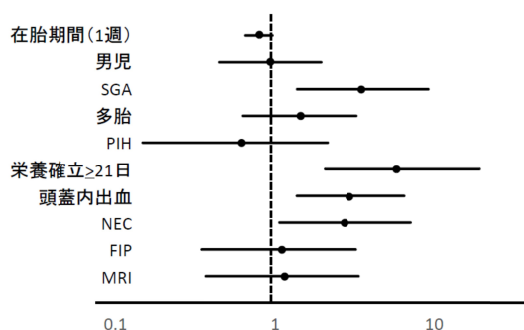
表 4. 新生児合併症

症例数(人)		対照	NEC	FIP	MRI	p値
経腸栄養 100mL/kg までの日数 (日)	中央値 (IQR)	15 12~23	48.5 33~89	33 22~55	36 26~53	<0.001
生後3週までに栄養確立	なし／あり なし (%)	79/169 35.1	41/2 95.3	8/35 83.7	36/2 92.3	<0.001
敗血症	あり／なし 敗血症 (%)	42/219 16.1	7/37 15.9	8/39 17.0	9/32 22.0	0.839
慢性肺疾患	あり／なし CLD (%)	96/158 37.8	18/20 47.4	17/26 39.5	15/21 41.7	0.719
出生後ステロイド投与	あり／なし 投与 (%)	47/211 18.2	13/32 27.3	7/37 15.9	8/32 20.0	0.534
頭蓋内出血	あり／なし IVH (%)	71/189 27.3	21/21 50.0	13/30 30.2	16/25 39.2	0.024
脳室周囲白質軟化症	あり／なし PVL (%)	30/217 12.2	3/37 7.5	5/32 13.5	8/26 23.5	0.242

5. 死亡退院のリスク因子 (図1)

死亡退院のリスク因子としてSGA（OR=3.67, 95%CI:1.14-9.68, p=0.006）、経腸栄養確立遅延（OR=6.10, 95%CI:2.17-20.1, p<0.001）、頭蓋内出血（OR=3.08, 95%CI:1.44-6.81, p=0.004）、NEC（OR=2.87, 95%CI:1.12-7.48, p=0.029）が独立した因子であった。

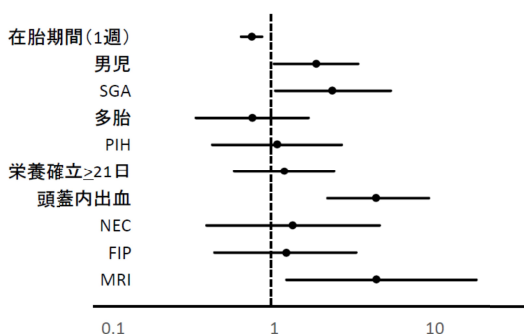
図1：死亡退院のリスク因子



6. 修正18ヶ月時における死亡または神経学的予後不良のリスク因子 (図2)

修正18ヶ月時における死亡または神経学的予後不良については、在胎期間 (OR=0.76, 95%CI:0.65-0.88, $p<0.001$)、男児 (OR=1.91, 95%CI:1.05-3.53, $p=0.035$)、SGA (OR=2.40, 95%CI:1.07-5.60, $p=0.034$)、頭蓋内出血 (OR=4.55, 95%CI:2.24-9.63, $p<0.001$)、MRI (OR=4.58, 95%CI:1.25-19.0, $p=0.021$) が独立したリスク因子であった (図2)。

図2：修正18ヶ月時の死亡または神経学的予後不良のリスク因子



D. 考察

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が改善傾向にある一方、種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となってきた。なかでも消化管機能障害は、長期予後不良の重要な原因となる。長期予後が不良の原因は、急性期栄養障害に加えて手術侵襲が

原因と考えられる。

本研究における NEC 群の死亡率は 38.6%であり従来の報告と合致していた。その一方で FIP の死亡率は 17.0%であり、従来の報告に比べて低い傾向にあった。対象患者の違いや諸外国と我が国の新生児医療の違いがその理由と考えられた。

神経学的予後については、従来の報告では開腹術を受けた NEC では予後不良であるとされている。その原因として NEC による炎症や手術、麻酔の侵襲があげられている。FIP については NEC と比べて予後がよいとする報告と予後は同程度という報告があるが、本研究においては NEC、FIP とも修正 18 ヶ月時における死亡または申請額予後不良のリスク因子ではなかった。

MRI の予後のについての報告は極めてすくない。本研究における MRI の神経学的予後については、修正 18 ヶ月時に神経学的予後不良であった率は 75%であった。また、修正 18 ヶ月時における死亡または神経学的予後不良の因子であった。

E. 結論

本研究の結果から、極低出生体重児の NEC、MRI 症例では対照群に比べて死亡退院が高率であること、MRI 症例では修正 18 ヶ月児の神経学的予後不良が高率であることが示された。死亡退院のリスク因子は SGA、経腸栄養確立の遅延、頭蓋内出血および NEC、修正 18 ヶ月時の死亡または発達予後不良のリスク因子は男児、SGA、頭蓋内出血および MRI であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take M, Shiraishi J, et al. Outcomes in VLBW infants with surgical intestinal disorders at 18 months of corrected age. *Pediatr Int*. 2015 in press
2. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(2):215-21.
3. Hattori T, Sato Y, Kondo T, Ichinohashi Y, Hayakawa M, et al. Administration of umbilical cord blood cells transiently decreased hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Dev Neurosci*. 2014 in press.
4. Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Hayakawa M, et al. Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(9):895-9.
5. Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, et al. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg*. 2014;49(8):1191-6.
6. Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, et al. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24(1):31-8.
7. Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Hayakawa M et al. Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev*. 2014;36(7):555-62.
8. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hua L, Hayakawa M, et al. Effect of placenta previa on neonatal respiratory disorders and amniotic lamellar body counts at 36-38 weeks of gestation. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):51-4.
9. Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, et al. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int*. 2014.
10. Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, et al. Outcome of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int*. 2014;56(4):553-8.
11. Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hayakawa M, et al. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev*. 2014.
12. Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, et al. Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia-Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
13. Ito M, Kidokoro H, Sugiyama Y, Sato Y, Natsume J, Hayakawa M, et al. Paradoxical downward seizure pattern on amplitude-integrated electroencephalogram. *J Perinatol*. 2014;34(8):642-4.
14. 早川昌弘. Preterm を考える preterm

児の CP と late preterm の諸問題:Preterm 児の CP Late preterm 児 (34~36 週) の低酸素性虚血性脳症. 周産期学シンポジウム. 2014 ; 32 : 97-101.

15. 鈴木俊彦, 早川昌弘. 【胎児、新生児の脳機能評価】 低体温療法と脳モニタリング 脳波活動、aEEG、脳血流. 周産期医学. 2014 ; 44 : 841-844.
16. 早川昌弘. 【小児の治療指針】 新生児新生児発作. 小児科診療. 2014 ; 77 巻増刊 : 940-941.
17. 早川昌弘. 新生児における再生医療/幹細胞療法. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2014 ; 26 : 44-46.

2. 学会発表

1. Masahiro Hayakawa, Tomoaki Taguchi, Naoto Urushihara, Akiko Yokoi, Hiroshi Take, Jun Shiraishi, Hideshi Fujinaga, Kensuke Ohashi, Makoto Oshiro, Yuichi Kato1, Satoko Ohfuji, Hiroomi Okuyama. Outcomes in very-low-birth-weight infants with surgical intestinal disorders at 18 months' corrected age: A multicenter case-control study. Hot topics in Neonatology 2014. Dec 7-10, Washington DC
2. Masahiro Hayakawa. Current perspective in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. The 46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. Sept 18-19, Tokyo.
3. 津田弘之, 伊藤美春, 齊藤明子, 近藤大貴, 佐藤義朗, 早川昌弘. 前置胎盤における警告出血が児の呼吸障害発症に与える影響. 第 50 回日本未熟児新生児学会. 平成 26 年 11 月 10 日~12 日 松山市
4. 加藤徹, 永田佳敬, 松沢麻衣子, 林誠司, 早川昌弘. T2 star 強調画像による、新生児脳室内出血の遠隔期描出感度. 第 50 回日本未熟児新生児学会. 平成 26 年 11 月 10 日~12 日 松山市
5. 兵藤玲奈, 佐藤義朗, 伊藤美春, 杉山裕一郎, 鈴木俊彦, 北瀬悠磨, 齊藤明子, 近藤大貴, 孫田みゆき, 村松友佳子, 城所博之, 早川昌弘. 早産児と正期産児における Proton MR spectroscopy (MRS) の比較検討. 第 50 回日本未熟児新生児学会. 平成 26 年 11 月 10 日~12 日 松山市
6. 近藤大貴, 佐藤義朗, 杉山裕一郎, 鈴木俊彦, 北瀬悠磨, 伊藤美春, 齊藤明子, 孫田みゆき, 村松友佳子, 辻雅弘, 中西圭子, 早川昌弘. 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおける骨髄単核球静脈内投与の治療効果. 第 50 回日本未熟児新生児学会. 平成 26 年 11 月 10 日~12 日 松山市
7. 早川昌弘. 査読を意識した論文執筆指導. 第 50 回日本未熟児新生児学会. 平成 26 年 11 月 10 日~12 日 松山市
8. 早川昌弘. Preterm を考える preterm 児の CP と late preterm の諸問題:Preterm 児の CP Late preterm 児 (34~36 週)の低酸素性虚血性脳症. 第 32 回周産期学シンポジウム. 平成 24 年 2 月 7 日~8 日 福岡市
9. 鈴木俊彦, 杉山裕一郎, 伊藤美春, 近藤大貴, 齊藤明子, 孫田みゆき, 藤巻彦, 中村祐子, 佐藤義朗, 早川昌弘. NO 吸入療法におけるメトヘモグロビンモニタリングの検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日~15 日 浦安市
10. 白石淳, 岡崎容子, 田附裕子, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日~15 日 浦安市

11. 江角元史郎, 落合正行, 田口智章, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
12. 三宅啓, 漆原直人, 野上勝司, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能異常に対する外科治療の現状. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
13. 大橋研介, 漆原直人, 白石淳, 田口智章, 武浩志, 早川昌弘, 藤永英志, 横井暁子, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
14. 三崎真生子, 早川昌弘, 皆川京子, 野瀬聡子, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 漆原直人, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
15. 藤永英志, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 田口智章, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究班極低出生体重児の消化管機能障害発症と予後に対する多胎の関与について. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
16. 田附裕子, 岡崎容子, 白石淳, 漆原直人, 武浩志, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 田口智章, 奥山宏臣. 極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞(MRI)における消化管穿孔の検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
17. 齊藤明子, 佐藤義朗, 鈴木俊彦, 杉山裕一郎, 伊藤美春, 孫田みゆき, 近藤大貴, 藤巻英彦, 中村祐子, 早川昌弘. HIEモデルマウスにおける抗IL-6レセプター抗体の効果. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
18. 竹本康二, 大城誠, 松沢要, 伊東真隆, 藤巻英彦, 山本ひかる, 林誠司, 加藤英子, 早川昌弘. 早産児における後天性サイトメガロウイルス感染症が長期予後に及ぼす影響. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
19. 高安肇, 増本幸二, 白井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 五石圭司, 田附裕子, 横井暁子, 照井慶太, 永田公二, 田口智章. 先天性横隔膜ヘルニア生存者における側彎、漏斗胸、その他胸郭変形について. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
20. 早川昌弘. 我が国の新生児医療を国際標準にするために英文論文をかいてみよう 医学雑誌から査読の依頼がきたならば. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
21. 早川昌弘, 白石淳, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大藤さとこ, 大橋研介, 奥山宏臣. 手術を受けた児の長期予後 消化管機能障害を呈した極低出生体重児の18ヵ月における予後. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市
22. 佐藤義朗, 中村祐子, 早川昌弘, ステロ

イドホルモンの使用と長期予後 ステロイドホルモン投与の未熟脳への影響 動物モデルから. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市

23. 江角元史郎, 田口智章, 早川昌弘, 漆原直人, 武浩志, 横井暁子, 白石淳, 大橋研介, 大藤 さとこ, 奥山宏臣. 極低出生体重児における消化管穿孔手術症例の検討 全国 high volume center 10 施設の集計結果から. 日本小児外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ～10 日 (土) 大阪市
24. 北川博昭, 脇坂宗親, 田中守, 立浪忍, 石井桂介, 松岡健, 左合治彦, 早川昌弘, 白井規朗小児泌尿器治療の最前線「胎児尿路閉塞性疾患に伴う肺低形成」に関する全国実態調査報告. 日本小児外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ～10 日 (土) 大阪市
25. 照井慶太, 永田公二, 白井規朗, 金森豊, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 五石圭司, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良, 木村修, 横井暁子, 田附裕子, 吉田英生, 田口智章, 新生児横隔膜ヘルニア研究班. 日本小児外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ～10 日 (土) 大阪市
26. 高安肇, 増本幸二, 白井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 五石圭司, 田附裕子, 横井暁子, 照井慶太, 永田公二, 田口智章, 新生児横隔膜ヘルニア研究班. 先天性横隔膜ヘルニアの臨床と研究における今後の展望 多施設共同研究による先天性横隔膜ヘルニア長期フォローアップ症例の解析. 日本小児外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ～10 日 (土) 大阪市
27. 杉山裕一郎, 伊藤美春, 中村祐子, 藤巻英彦, 城所博之, 佐藤義朗, 夏目淳, 早川昌弘, 小島 勢二. 簡便なパターン認識を用いた amplitude-integrated

EEG による過数判定に関する検討. 日本小児科学会. 平成 26 年 4 月 11 日～13 日 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の 検討その 2

研究分担者 白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科

研究要旨

【研究目的】極低出生体重児の壊死性腸炎 (NEC)、胎便関連性腸閉塞 (MRI)、特発性腸穿孔 (FIP)、胎便性腹膜炎 (MP) などの消化管機能異常は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。NEC、MRI、FIP、MP などの消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見を解析し、それぞれの疾患群別にその特徴を明らかにする。前年度研究に症例数を追加し、さらに gasless 所見に関しては matched control 症例における追加調査を行い、再検討する。

【研究方法】2003 年 1 月～2012 年 12 月に新生児集中治療室および小児外科を擁する国内主要 13 施設に入院をした極低出生体重児のうち、NEC、MRI、FIP、MP などの消化管機能異常を呈した症例の腹部単純レントゲン所見について後方視的に調査をした。また、gasless 所見に関しては、同一施設に入院し胎期間と出生体重が適合した消化管機能異常のない対照症例についても調査を行った。観察項目は、腹部単純レントゲン上、gasless の有無、拡張腸管の有無、free air の有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とし、疾患群間で比較検討した。統計学的検討については、4 ないしは 5 群間の比率をカイ 2 乗検定ないしは Fisher の正確検定と post-hoc 検定 (Holm 法) で解析した。連続変数は Kruskal-Wallis 検定と post-hoc 検定 (Steel-Dwass 法) を用いて解析し、集計データは中央値 (範囲) で示した。有意水準は $p < 0.05$ とし

た。

【研究結果】 国内 13 施設から、過去 10 年間に極低出生体重児に発症した 4 疾患（NEC、MRI、FIP、MP）の開腹手術施行例 210 例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 群 59 例、MRI 群 56 例、FIP 群 72 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照群 367 例であった。その他（9 例）は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

在胎期間の平均は、NEC 群 25.7 週、MRI 群 27.6 週、FIP 群 26.4 週、MP 群 27.9 週、対照群 26.5 週で、NEC 群は MRI 群および MP 群より、有意に未熟であった。出生体重の平均は、NEC 群 752g、MRI 群 722g、FIP 群 821g、MP 群 970g、対照群 794g で、MRI 群は FIP 群および MP 群より低体重の傾向であった。SGA の割合は、NEC 群 16.1%、MRI 群 50%、FIP 群 21.1%、MP 群 28.6%、対照群 24.2% で、MRI 群は FIP 群、NEC 群および対照群と比較して有意に SGA 児の割合が多かった。男児の割合は、NEC 群 67.8%、MRI 群 58.9%、FIP 群 69.4%、MP 群 28.6%、対照群 50.1% で、FIP 群は対照群と比較して有意に男児が多かった。院内出生の割合は、NEC 群 69.5%、MRI 群 82.1%、FIP 群 63.9%、MP 群 78.6%、対照群 86.1% で、NEC 群および FIP 群は対照群と比較して有意に院内出生児が少なかった。単胎の割合は、NEC 群 72.4%、MRI 群 66.1%、FIP 群 77.8%、MP 群 78.6%、対照群 82.8% で、MRI 群は対照群と比較して単胎が少い傾向にあった。1 分後および 5 分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に

有意差を認めなかった。また、経膈分娩の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

腹部レントゲン所見上、gasless、拡張腸管、free air、壁内ガス、門脈ガスの有無について、比較検討した。拡張腸管は、NEC 群 63.6%、MRI 群 94.5%、FIP 群 47.9%、MP 群 57.1% で、MRI 群は他群と比較して有意に高頻度であった。free air は、NEC 群 59.6%、MRI 群 25%、FIP 群 95.8%、MP 群 50% で、FIP 群は他群と比較して有意に高頻度で、MRI 群は NEC 群および FIP 群と比較して有意に低頻度であった。壁内ガスは、NEC 群 23.1%、FIP 群 2.8% にのみ認められ、NEC 群に特徴的な所見といえる。門脈ガスは、NEC 群 15.4% にのみ認められ、同様に NEC 群に特徴的な所見といえる。gasless の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。また、gasless 所見に関しては、FIP 群に多く観られるという仮説の下、再度院内出生児に限って集計および解析を行ったが、やはりいずれの群間においても有意差は認められなかった。

【結論】 今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別に abd. Xp 上いくつかの特徴的な所見が再確認された。ただし、所見によっては本研究方法では検出不足となる可能性もある。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた適切な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげることが重要である。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。

特に壊死性腸炎 (NEC)、胎便関連性腸閉塞 (MRI)、特発性腸穿孔 (FIP)、胎便性腹膜炎 (MP) は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。それぞれの病態別にその特徴をとらえ、いかに早期診断・早期対応できるかが課題である。本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積して、特徴的な腹部単純レントゲン (以下 abd. Xp) 所見を明らかにして各疾患の早期診断および適切な対応に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 13 施設 (安城更生病院、茨城県立こども病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院) において、以下に示す 1) ~3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP、MP を対象とした。

10)

11) 2003 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。

12) 出生体重 1500g 以下。

13) 致死的染色体異常 (13,18 トリソミー) は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1) ~4) とした。

12) NEC: 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。

13) FIP: 組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。

14) MRI: 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。

15) MP: 胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

その他 (9 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

観察項目は、abd. Xp 上、gasless の有無、拡張腸管の有無、free air の有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とした。

統計学的検討については、4 ないしは 5 群間の比率をカイ 2 乗検定、Fisher

の正確検定と post-hoc 検定 (Holm 法) で解析した。連続変数は Kruskal-Wallis 検定と post-hoc 検定 (Steel-Dwass 法) を用いて解析し、集計データは中央値 (範囲) で示した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 症例の背景 (表 1)

国内 13 施設から、過去 10 年間に極低出生体重児に発症した 4 疾患 (NEC、FIP、MRI、MP) の開腹手術施行例 210 例のデータを収集した。また、対象症例 1 例につき 2 例の対照 (週数 (± 1 週) と体重 (± 50 g) を合わせた非手術例) を設定し、症例対照研究を行った。

対象症例の疾患内訳は、NEC 群 59 例、MRI 群 56 例、FIP 群 72 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照群 367 例であった。その他 (9 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

在胎期間は、NEC 群 25.7 週 (23.1-33.1 週)、MRI 群 27.6 週 (22.0-36.1 週)、FIP 群 26.4 週 (23.0-31.1 週)、MP 群 27.9 週 (23.9-31.0 週)、対照群 26.5 週 (22.0-35.4 週) で、NEC 群は MRI 群および MP 群より、有意に未熟 ($p = 0.0048, p = 0.0118$) であった。出生体重は、NEC 群 752g (427-1240g)、MRI 群 722g (332-1372g)、FIP 群 821g (392-1392g)、MP 群 970g (584-1498g)、対照群 794g (350-1460g) で、MRI 群は FIP 群および MP 群より低体重の傾向であった。SGA の割合は、NEC 群 16.1%、MRI 群 50%、FIP 群 21.1%、MP 群 28.6%、対照群 24.2%

で、MRI 群は NEC 群、FIP 群および対照群と比較して有意に SGA 児の割合が多かった ($p = 0.0022, p = 0.0095, p = 0.0016$)。男児の割合は、NEC 群 67.8%、MRI 群 58.9%、FIP 群 69.4%、MP 群 28.6%、対照群 50.1% で、FIP 群は対照群と比較して有意に男児が多かった ($p = 0.041$)。院内出生の割合は、NEC 群 69.5%、MRI 群 82.1%、FIP 群 63.9%、MP 群 78.6%、対照群 86.1% で、NEC 群および FIP 群は対照群と比較して有意に院内出生児が少なかった ($p = 0.0317, p = 0.0003$)。単胎の割合は、NEC 群 72.4%、MRI 群 66.1%、FIP 群 77.8%、MP 群 78.6%、対照群 82.8% で、MRI 群は対照群と比較して単胎が少ない傾向にあった。1 分後および 5 分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に有意差を認めなかった。また、経膈分娩の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

	NEC (n=59)	MRI (n=56)	FIP (n=72)	MP (n=14)	M-C (n=367)	p
在胎期間 (週) (範囲)	25.7 (23.1-33.1)	27.6 (22.0-36.1)	26.4 (23.0-31.1)	27.9 (23.9-31.0)	26.5 (22.0-35.4)	<0.001**
出生体重 (g) (範囲)	752 (427-1240)	722 (332-1372)	821 (392-1392)	970 (584-1498)	794 (350-1460)	0.0112*
1分後アプガースコア (範囲)	4 (0-8)	4 (0-9)	4 (0-10)	5 (2-8)	4 (0-9)	0.8826
5分後アプガースコア (範囲)	6 (0-10)	6 (1-10)	7 (0-10)	7 (4-9)	6 (0-10)	0.1961
SGA/非SGA児 (SGA児の割合)	9/47 (16.1%)	28/28 (50%)	15/56 (21.1%)	4/10 (28.6%)	88/276 (24.2%)	<0.001**
男児/女児 (男児の割合)	40/19 (67.8%)	33/23 (58.9%)	50/22 (69.4%)	4/10 (28.6%)	184/183 (50.1%)	0.0014**
母体年齢 (範囲)	31 (15-41)	31 (21-42)	30 (19-42)	32 (18-40)	31 (18-44)	0.7505
経膈分娩/帝王切開 (経膈分娩の割合)	13/45 (22.4%)	8/48 (14.3%)	14/58 (19.4%)	3/11 (21.4%)	88/279 (24.0%)	0.5667
院内出生/院外出生 (院内出生の割合)	41/18 (69.5%)	46/10 (82.1%)	46/26 (63.9%)	11/3 (78.6%)	316/51 (86.1%)	<0.001**
単胎/多胎 (単胎の割合)	42/16 (72.4%)	37/19 (66.1%)	56/16 (77.8%)	11/3 (78.6%)	303/63 (82.8%)	0.03174*

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ 注) それぞれ不明は除いて集計

表 1: 疾患群別の背景

2. abd. Xp 所見についての検討 (表 2)

gaslessの有無、拡張腸管の有無、free airの有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無について、比較検討した。

gaslessは、今回あらためて定義 (胃以外の消化管において、全くgas像を認めないもの)、期間の指定 (出生から手術まで)、対照群 (出生から日齢7までの期間) の追加

調査を行い、NEC群25.5%、MRI群19.6%、FIP群22.4%、MP群33.3%、対照群19.5%で、群間で差を認めなかった。

拡張腸管は、NEC群63.6%、MRI群94.5%、FIP群47.9%、MP群57.1%MRI群で、MRI群はNEC群、FIP群およびMP群と比較して有意に高率に認められた(p=0.0005,p<0.001,p=0.0059)。

free airは、NEC群59.6%、MRI群25%、FIP群95.8%、MP群50%で、FIP群はNEC群、MRI群およびMP群と比較して有意(p<0.001,p<0.001,p<0.001)に高頻度で、MRI群はNEC群およびFIP群と比較して有意(p=0.0012,p<0.001)に低頻度であった。

壁内ガスは、NEC群23.1%、FIP群2.8%にのみ認められ、NEC群に特徴的な所見といえる。門脈ガスは、NEC群15.4%にのみ認められ、同様にNEC群に特徴的な所見といえる。

また、gasless所見に関しては、FIP群に多く観られるという仮説の下、再度院内出生児に限って集計、解析を行った(表3)。NEC群25.6%、MRI群22.2%、FIP群24.4%、MP群30%、対照群21.5%で、やはりいずれの群間においても有意差は認められなかった。

	NEC(n=59)	MRI(n=56)	FIP(n=72)	MP(n=14)	M-C(n=367)	p
gasless	13/38 (25.5%)	10/41 (19.6%)	13/45 (22.4%)	4/8 (33.3%)	51/211 (19.5%)	0.6347
拡張腸管	35/20 (63.6%)	52/3 (94.5%)	34/37 (47.9%)	8/6 (57.1%)	-	<0.001**
free air	34/23 (59.6%)	14/42 (25%)	69/3 (95.8%)	7/7 (50%)	-	<0.001**
壁内ガス	12/40 (23.1%)	0/55 (0%)	2/69 (2.8%)	0/14 (0%)	-	<0.001**
門脈ガス	8/44 (15.4%)	0/55 (0%)	0/71 (0%)	0/14 (0%)	-	<0.001**

*p<0.05 **p<0.01 注)それぞれ不明は除いて集計

表2：疾患群別の abd. Xp 所見

	NEC(n=41)	MRI(n=46)	FIP(n=46)	MP(n=11)	M-C(n=316)	p
gasless	10/29 (25.6%)	10/35 (22.2%)	11/34 (24.4%)	3/7 (30%)	48/175 (21.5%)	0.9038

注)それぞれ不明は除いて集計

表3：院内出生児における疾患群別の gasless 所見

D. 考察

日本小児外科学会が1964年以降行っている主要新生児外科疾患の死亡率の年次推移によると、殆ど全ての主要疾患の死亡率が低下している中で、「消化管穿孔」の死亡率は1993年に最低を記録した後、増加に転じ、2003年には先天性横隔膜ヘルニアを抜い

て最も死亡率の高い疾患となっている¹⁾。また、消化管機能障害は消化管穿孔の原因となるのみならず、術後の経腸栄養確立に大きく長く影響を及ぼし得るため、病態別にその特徴をとらえ、早期診断および早期対応することが重要である。

各疾患群の特徴的な abd. Xp 所見を検討した。経験的に FIP では穿孔前に gasless 像を呈することが多い²⁾が、前年度の調査³⁾では gasless 自体を認める症例が少なかった。今回、あらためて gasless の定義(胃以外の消化管において、全く gas 像を認めないもの)、期間の指定(出生から手術まで)、対照群(出生から日齢7までの期間)での追加調査を行い、再検討したが、いずれの群においても有意差はなかった。さらに、NEC 群および FIP 群は free air で発見され転院してくる院外出生児例が多かったため、院内出生児例に限って再検討したが、いずれの群においても有意差はなかった。

本研究では、多施設共同研究による症例数の多さが持ち味であるが、gasless 所見のような解釈および検出自体が難しい項目をそれぞれの施設に委任することでかえって検出力不足となった可能性がある。

拡張腸管は、通過障害の結果みられる所見で、MRI 群では高率(94.5%)に認められるが、NEC や FIP では必ずしも通過障害を伴うわけではない。

free air は、FIP 群では 95.8%と高率に認められ、いずれの群との間でも有意に高頻度である。free air は消化管穿孔を示唆する所見ではあるが、認められないからといって消化管穿孔が否定されるわけではない。実に、NEC の 40.4%、MRI の 75%、MP の 50%で、free air が認められていないことに着目す

べきである。

MRIにおいては、拡張腸管の出現率の高さと free air の出現率の低さを考え合わせると、消化管機能障害が結果として胎便貯留および閉塞のきっかけとなり通過障害を起こすと考えられる⁴⁾⁻⁶⁾。MRI で消化管穿孔をきたした症例が、腸瘻増設後も機能障害が長引くため経腸栄養が進まず、胆汁鬱滞性の肝障害に至ることも経験する。

壁内ガスおよび門脈ガスは、NECでも23.1%および15.4%と決して感度は高くないが、他群ではほとんど認められず、特異度の高い指標といえる。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別に abd. Xp 上いくつかの特徴的な所見が再確認された。ただし、所見によっては本研究方法では検出不足となる可能性もある。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた適切な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 白石淳, 岡崎容子, 田附裕子, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日~15日 浦安市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会. わが国の新生児外科の現況—2003 年新生児外科全国集計—. 日小外会誌, 40, 2004, 919-934
- 2) 白石 淳. 胎便関連性腸閉塞症、壊死性腸炎、限局性消化管穿孔を予防したい! ネオネイタルケ, 23(11), 2010, 1105-1112
- 3) 白石 淳. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の検討. 低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, 67-70
- 4) 窪田 昭男, 川原 央好, 奥山 宏臣ほか. Meconium-related ileus の組織と病態. 小児外科, 38(5), 2006, 609-614
- 5) 窪田 昭男, 川原 央好, 長谷川利路ほか. 胎便関連性腸閉塞の概念と診断・治療. 周産期医学, 37(11), 2007, 1447-1452
- 6) 白石 淳, 望月 成隆, 細川 真一ほか. 胎便関連性腸閉塞症の病因に基づく診断と治療. 日本周産期・新生児学会誌, 45(1), 2008, 14-18

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害を呈した極低出生体重児の腸瘻閉鎖時期と術後経過

研究分担者 望月響子 神奈川県立こども医

研究要旨

【研究目的】：壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus；MRI）は極低出生体重児に見られる重篤な合併症である。本研究ではこれらの疾患にて腸瘻造設術をうけた極低出生体重児の腸瘻閉鎖時期と閉鎖後の経過について疾患毎の傾向や特徴を検討した。

【研究方法】：国内 11 施設における NEC、FIP、MRI など消化管機能障害で開腹術をおこなった極低出生体重児のうち腸瘻造設した 159 例を対象として後方視的研究を行った。腸瘻閉鎖の有無、腸瘻閉鎖日齢、腸瘻閉鎖後経腸栄養 100ml/kg/day 到達までの日数と日齢を疾患毎に比較した。

【研究結果】：腸瘻閉鎖は 119 例に行い、閉鎖後経腸栄養は 103 例で到達し、到達日数が

明らかなのは 73 例であった。閉鎖日齢は平均 114.9(15～359)日(修正 19 日)、到達日数は平均 19.6(6～73)日、到達日齢は平均 134.5(25～381)日(修正 37 日)であった。疾患別では NEC 21、FIP 24、MRI 25、その他 3 例であり、平均閉鎖日齢は NEC 123.2±87.2(修正 20.5)日、FIP 113.2±71.4(修正 18.7)日、MRI 108.7±59.4(修正 18)日であった。平均到達日数は NEC 18.6±9.9 日、FIP 18.3±9.5 日、MRI 21.2±14.9 日、平均到達日齢は、NEC 141.8±91.7(修正 39.1)日、FIP 131.5±75.2(修正 32.8)日、MRI 129.9±62.7(修正 38.8)日であった。いずれも疾患間で有意差はなかった。腸瘻閉鎖例の 10 例に腸瘻再造設を行った。理由は腸閉塞 4(NEC 1、FIP 1、MRI 2)例、腸穿孔 4(NEC 1、FIP 2、MRI 1)例、吻合部縫合不全・穿孔 2(FIP 2)例であった。

【結論】：NEC、FIP、MRI の病態は異なるが、腸瘻閉鎖のタイミングや腸瘻閉鎖後の経過においては疾患による差は認められなかった。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus；MRI）は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。近年の報告では、救命例の半数以上に精神運動発達遅延がみられることが明らかになってきた。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の消化管機能障害（NEC、

FIP、MRI、その他）症例を集積して、腸瘻造設術をうけた児の腸瘻閉鎖時期と閉鎖後の経過、経腸栄養確立について疾患毎の傾向や特徴を検討した。

B. 研究方法

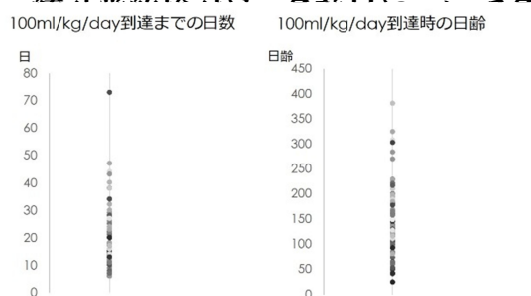
新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 11 施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院）において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす消化管機能障害（NEC、FIP、MRI、その他）を対象とした。

- 14) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 15) 出生体重 1500g 以下。
- 16) 致死的染色体異常 (13,18 トリソミー) は除く。

NEC、FIP、MRI の定義は以下とした。

- 16) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 17) FIP：組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 18) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。

開腹手術症例 210 例のうち腸瘻造設を行った 159 例を対象とした。観察項目は、腸瘻閉鎖の有無、腸瘻閉鎖時注腸造影所見、腸瘻閉鎖後経腸栄養の確立、腸瘻再造設の有無とその理由、再造設腸瘻閉鎖後経腸栄養の確立、転帰とした。



意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

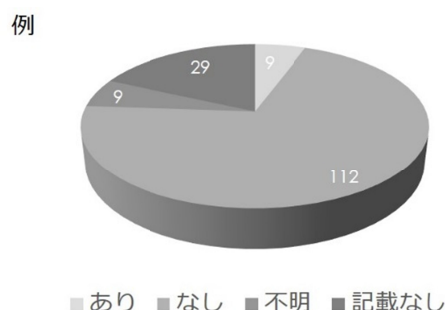
C. 研究結果

国内 11 施設から、手術症例 210 例、腸瘻造設例 159 例、腸瘻閉鎖例 119 例のデータを収集した。

1. 腸瘻閉鎖時造影所見異常の有無 (図 1)

異常ありは 9 例であった。腸管狭窄や閉塞が 3 例 (FIP1 例、NEC2 例) で認められ、FIP3 例で腸管の口径差が指摘された。異常所見を認めた全症例で腸瘻閉鎖が施行された。

図 1：腸瘻閉鎖時造影検査の異常所見



2. 腸瘻閉鎖後経腸栄養確立 (図 2)

経腸栄養 100ml/kg/day 到達をもって確立とした。腸瘻閉鎖 119 例のうち、到達した症例は 103 例であった。到達日時については詳細不明 30 例をのぞく 73 例を対象とした。閉鎖日齢は平均 114.9 (15～359) 日 (修正 19 日)、腸瘻閉鎖後到達日数は平均 19.6 (6～73) 日、到達日齢は平均 134.5 (25～381) 日 (修正 37 日) であった。

図 2：腸瘻閉鎖後経腸栄養確立

3. 疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立 (図3・4)

対象症例は、疾患別ではNEC21、FIP24、MRI25、その他3例であり、平均腸瘻閉鎖日齢はNEC123.2±87.2(修正20.5)日、FIP113.2±71.4(修正18.7)日、MRI108.7±59.4(修正18)日であった。腸瘻閉鎖後平均到達日数はNEC18.6±9.9日、FIP18.3±9.5日、MRI21.2±14.9日、平均到達日齢は、NEC141.8±91.7(修正39.1)日、FIP131.5±75.2(修正32.8)日、MRI129.9±62.7(修正38.8)日、であった。いずれも疾患間で有意差はなかった。

表3：疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立日数

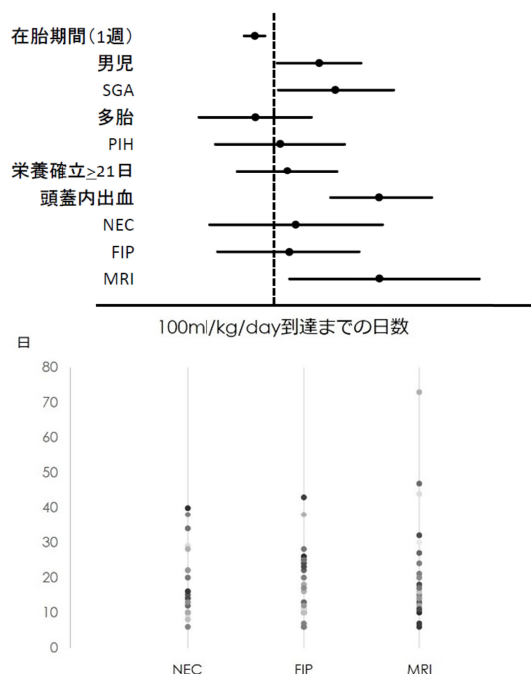
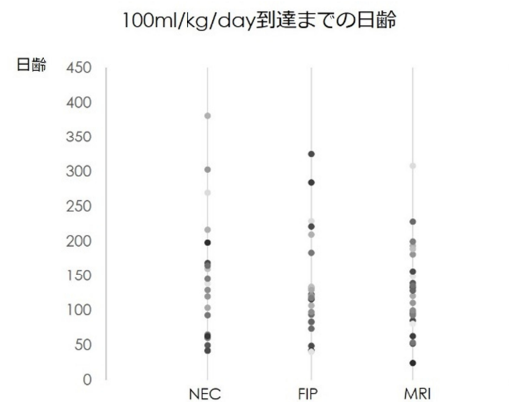


表4. 疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立日齢



4. 腸瘻再造設の有無とその理由

再造設例は、腸瘻閉鎖症例のうち14例で認められた。再造設の理由は、腸閉塞4例 (NEC1例、FIP1例、MRI2例)、腸穿孔5例 (NEC1例、FIP3例、MRI1例)、腸瘻閉鎖吻合部合併症(縫合不全・穿孔)2例 (FIP2例) で、その他腸瘻合併症(嵌頓・狭窄・壊死)が3例 (NEC1例、FIP1例、MRI1例)、チューブ腸瘻が1例 (NEC1例) であった。再造設を行った症例の転帰は退院時生存12例、転院などにより不明が2例であった。

5. 再造設腸瘻閉鎖後経腸栄養の確立

9例が対象となった。腸瘻閉鎖後平均到達日数は24.7日、平均到達日齢は180.3日であった。

D. 考察

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が改善傾向にある一方、種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となってきた。なかでも消化管機能障害は、長期予後不良の重要な原因となる。長期予後が不良である原因は、手術侵襲に加えて急性期栄養障害があげられる。

低出生体重児消化管機能障害においては急性期に腸瘻造設し、状態安定後に腸瘻閉鎖することが多いことか

ら、今回開腹手術の中でも腸瘻造設例に対象を絞り、腸瘻閉鎖時期や閉鎖後の経腸栄養確立を検討することで疾患毎に傾向や特徴が見出せるのではないかと考えた。

腸瘻閉鎖時造影所見について異常が認められた症例は少なかったが、異常所見と疾患に関連性は認められた。異常が認められた症例も全例腸瘻閉鎖は施行されており、造影上異常所見が腸瘻閉鎖の妨げとなるとは判断できなかった。

腸瘻閉鎖後経腸栄養確立については、到達日数は症例によってばらつきがあったが、疾患毎で明らかな差は認められなかった。

腸瘻再造設については、再造設に至った理由と疾患との関連性は認められたが、腸瘻閉鎖前の造影所見が腸瘻再造設を予防できるという結果には結びつかなかった。再造設例では経腸栄養確立までの日数、日齢ともに長い傾向があったが、腸瘻再造設は生命予後に影響を与えなかった。

E. 結論

本研究の結果から、極低出生体重児の消化管機能障害において、NEC、FIP、MRI の病態は異なるが、腸瘻閉鎖の時期や腸瘻閉鎖後の経過においては疾患による差は認められなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

18. Mochizuki K, Shinkai M, Take H, Kitagawa N, Usui H, Asano F, et al. Type IV laryngotracheoesophageal cleft repair by a new combination of lateral

thoraco-cervical and laryngoscopic approaches. *Pediatr Surg Int.*

2014;30(9):941-4.

19. Hirabaru M, Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, Kosaka T, Kuroki T, et al. Expression of alpha smooth muscle actin in living donor liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):7067-74.
20. 北河 徳彦, 新開 真人, 武 浩志, 望月 響子, 浅野 史雄, 白井 秀仁, 他. 肝芽腫の転移・原発巣に対する、ICG 蛍光法を用いたナビゲーション手術. *日本小児外科学会雑誌.* 2014;50:206-210.
2. 学会発表
28. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 浅野史雄, 他. 当院における臍を利用した腹腔鏡（補助）下手術. 第 51 回日本小児外科学会 2014.5.7 大阪
29. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 浅野史雄, 他. 喉頭気管食道裂 IV 型に対する喉頭温存気道食道再建術. 第 51 回日本小児外科学会 2014.5.9 大阪
30. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 麻生俊英, 豊島勝昭, 他. 心疾患を有する先天性外科疾患新生児に対する至適手術時期の検討. 第 50 回日本周産期新生児医学会 2014.7.14 千葉
31. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 浅野史雄, 他. 喉頭気管食道裂 IV 型に対する周術期呼吸管理. 第 50 回日本周産期新生児医学会 2014.7.15 千葉
32. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 宮城久之, 他. 肝外門脈圧亢進症に対する臍静脈を用いた Meso-/Porto-Rex バイパスの治療成績. 第 31 回日本小児肝臓研究会

2014.7.19 久留米

33. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 宮城久之, 他. 先天性十二指腸狭窄に対する腹腔鏡下手術の工夫. 第 27 回日本内視鏡外科学会 2014.10.3 盛岡
34. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 宮城久之, 他. 静脈栄養関連肝障害をきたした超低出生体重児におけるω3 系脂肪製剤の使用経験. PSJM2014 代謝研究会 2014.10.31 淡路島
35. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 白井秀仁, 宮城久之, 他. 治療差し控えを考慮する新生児外科疾患に対する小児外科医のあり方. 第30回日本小児外科学会秋季シンポジウム 2014 2014.11.1 淡路島

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害の
発症と予後に対する
母体ステロイド投与とその投与方法・
投与時期による影響

研究分担者 藤永英志 国立成育医療研究センター 母性・周産期診療センター 新生児科
医員

研究要旨

【研究目的】: 極低出生体重児(LBWI)の壊死性腸炎(NEC)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便性腹膜炎(MP)などの消化管機能障害

は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。本研究班の奥山・大藤らは母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。さらに、消化管機能障害の発症と予後に対する母体ステロイド投与の投与方法や投与時期の影響を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】: NICUならびに小児外科を擁する国内主要11施設で、2003年1月から2012年12月に入院し、NEC、FIP、MRI、MPに対して開腹手術を施行した極低出生体重児を対象として、症例対照研究を行った。各症例について、在胎期間と出生体重を合わせた2例の消化管機能障害非合併例を対照群とした。母体ステロイド投与の有無、投与方法(薬剤の種類、1回投与量、投与回数)、投与時期別に、消化管機能障害の発症頻度、症例群においては死亡退院または短腸症候群合併の頻度を、本研究班の他の研究で見出されたrisk factorで層別化し、

Mantel-Haenszel 検定により共通オッズ比(共通OR)の推定値および95%信頼区間(95%CI)を算出し比較した。

【研究結果】: 国内11施設から登録を得た症例210例、対照367例の合計577例のデータを解析対象とした。症例群の疾患内訳は、NEC 59例、FIP 72例、MRI 56例、MP 14例、その他9例であった。全症例・対照における母体ステロイド投与の頻度は、それぞれ41.0%、54.4%であった。投与薬剤は、90%以上がベタメタゾンで両群間に有意差は見られなかった($p=0.574$)。両群とも投与例において“ベタメタゾン12mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射”の推奨投与法は、“未完了”が20%前後、“完了”が50%前後で、投与量”

超過“が10%前後、”その他“の投与法が4%で、両群間に有意差は見られなかった($p=0.487$)。”完了“できた例で投与開始後7日以内に分娩に至ったのは、両群とも60-70%程度で、有意な差はなかった($p=0.180$)。母体ステロイド投与例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは0.482(95%CI: 0.321-0.724)と低値であった。推奨投与法を試みた症例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは、”未完了“0.333(95%CI: 0.143-0.776)、”完了“0.554(95%CI: 0.334-0.919)と低値であった。これらの傾向は、疾患別の検討でNEC、FIPにおいてみられた。

A. 研究目的

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は向上している。その一方で、種々の臓器の未熟性に起因する合併症については未だ解決すべきことが多い。壊死性腸炎(NEC)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便性腹膜炎(MP)は、早産児、極低出生体重児(LBWI)によく合併する重篤な消化管合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。最近の報告では、救命例の半数以上に精神運動発達遅延がみられることが明らかになってきた。

母体ステロイド投与は、早産児の新生児死亡、新生児呼吸窮迫症候群(RDS)、脳室内出血(IVH)の発症頻度を減少させるため、日本産婦人科学会ガイドラインにおいて、在胎34週未満で早産が予測される場合に推奨され、我が国でも2009年にベタメタゾン(リンデロン®)の保険適応が認可された。そして、本研究班の奥山・大藤らは、母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。

推奨投与法を完了した例では、投与開始後7日以内に出生した場合の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは、0.472(95%CI:

0.252-0.885)と低値であった。全消化管機能障害症例群において、母体ステロイド投与、投与方法・投与時期の違いによる、非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通ORの変動は有意ではなかった。

【結論】：現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与は、極出生体重児の消化管機能障害、特にNEC、FIPの発症を減少させる。しかし、発症例に対する予後改善の効果は認められない。

そこで本研究では、極低出生体重児の消化管機能障害である4疾患(NEC、FIP、MRI、MP)の発症と予後に関する母体ステロイド投与の関与の詳細について検討することを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要11施設(安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院)において、以下に示す1)~3)の条件を満たすNEC、MRI、FIP、MPを対象とした。

17) 2003年1月1日~2012年12月31日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後28日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。

18) 出生体重1500g以下。

- 19) 致死的染色体異常 (13,18 トリソミー) は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1) ~4) とした。

- 19) NEC: 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 20) FIP: 組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 21) MRI: 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 22) MP: 胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例 1 例につき 2 例の対照 (週数 (±1 週) と体重 (±50g) を合わせた非手術例) を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎週数、出生体重、母体の関連因子 (分娩方法・場所、出産時年齢、妊娠高血圧、絨毛膜羊膜炎、ステロイド投与)、児の関連因子 (性別、先天異常、アプガースコア、臍動静脈カテーテル、症

候性動脈管開存在 (PDA)、インドメタシン投与、ステロイド全身投与、輸血、交換輸血)、多胎に関連する因子 (胎児数、膜性、TTTS、Donor・Recipient、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP))、1 歳 6 ヶ月および 3 歳における児の転帰、予後、酸素の使用、視力障害、聴力障害、てんかん、脳性麻痺とした。胎児発育については出生体重が在胎期間の 10% タイル未満のものを SGA と定義した。

これらの項目を含んだ症例調査票 (CRF) を作成して、診療録よりデータを後方視的に収集した。

本研究と関連して、本研究班の奥山・大藤らにより、LBWI の消化管機能障害発症の risk factor として、男児、多胎、サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血が、本研究班の早川らにより、LBWI の消化管機能障害の死亡退院の risk factor として、少ない在胎週数、SGA、男児、IVH が見出された。統計学的検討については、症例群と対照群における頻度の比較には χ^2 検定または G 検定を行った。さらに、消化管機能障害発症やその予後に対する母体ステロイド投与の影響については、上記 risk factor と母体ステロイド投与の投与方法や投与時期により層別化し、Mantel-Haenszel 検定により共通オッズ比 (共通 OR) の推定値および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

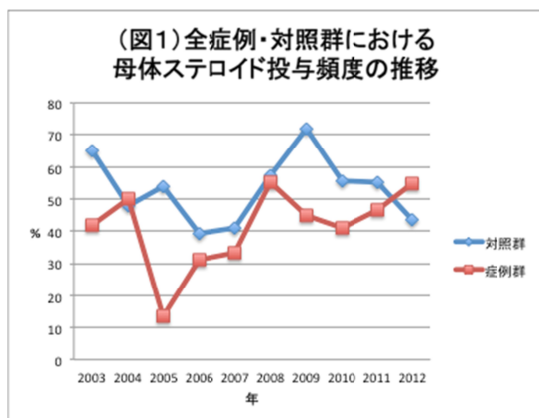
本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

国内 11 施設から登録を得た症例

210 例、対照 367 例の合計 577 例のデータを解析対象とした。症例群の疾患内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例、その他 9 例であった。

1. 全症例・対照群における母体ステロイド投与頻度の推移 (図 1)

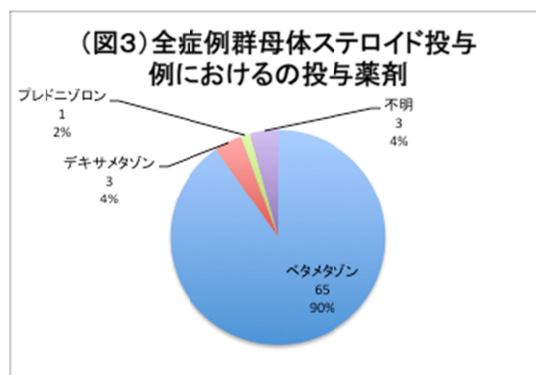
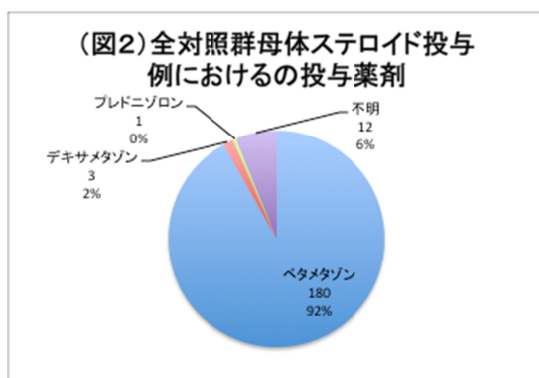


全症例・対照における母体ステロイド投与の頻度は、それぞれ 41.0%、54.4%であった。

2009 年 11 月に我が国においてベタメタゾン (リンデロン®) の保険適応が認可されたが、それによる投与頻度の増加は明らかでなかった。

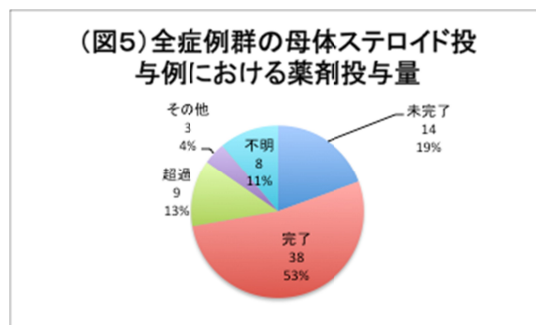
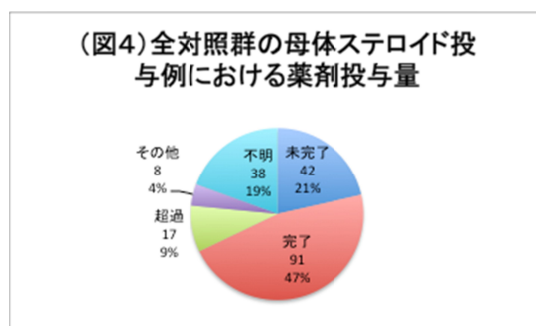
2. 全症例・対照群の母体ステロイド投与例における投与法の比較

2-1) 投与薬剤 (図 2、図 3)



両群の母体ステロイド投与例において、投与薬剤は、90%以上がベタメタゾンであった。両群において、少数例でデキサメタゾンとプレドニゾンが使用されていた。両群間に有意差は見られなかった。(p=0.574)

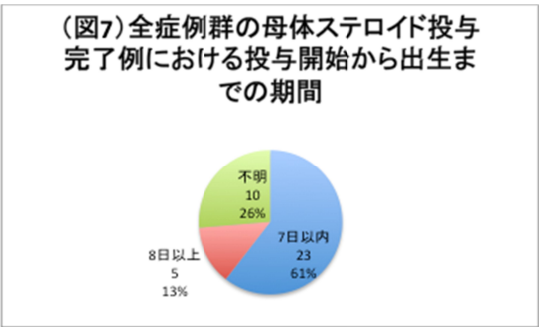
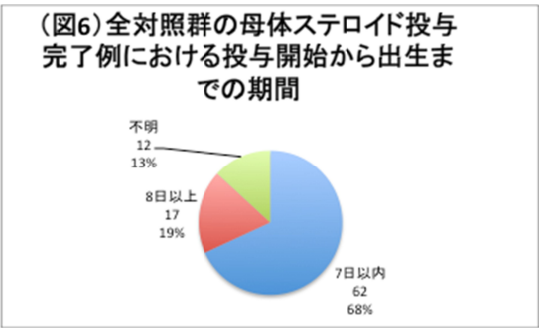
2-2) 薬剤投与量 (図 4、図 5)



日本産婦人科学会ガイドラインで推奨されており保険適応が認可がされている、早産が予測される場合の母体ステロイド投与法は、“ベタメタゾン12 mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射”である。以下、この投与法を基に投与したが、1回しか投与できな

かった場合を”未完了“ 2回投与できた場合を”完了“、ベタメタゾンを合計24mgを超えて投与した場合を”超過“、他の薬剤を含めこの投与方法以外で投与された場合を”その他“、投与薬剤・投与方法・投与量が不明であった場合を”不明“とした。両群ともに、”未完了“が20%前後、“完了“が50%前後、“超過“が10%前後、“その他“が4%で、両群間に有意差は見られなかった。(p=0.487)

2-3) 薬剤投与時期 (図 6、図 7)



RDS発症抑制に関しては、ベタメタゾン投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上7日間以内、とされている。両群ともこの時期に母体ステロイド投与を完了できたのは60-70%程度で、有意な差はなかった。(p=0.180)

3. 極低出生体重児の消化管機能障害発症に対する母体ステロイド投与の影響

3-1)全消化管機能障害発症に対する影響

3-1-1)母体ステロイド投与の有無による影響 (表 1)

(表1)全症例・全対照における母体ステロイド投与の全消化管機能障害発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p
母体ステロイド投与	あり 72 (34.3)	196 (53.4)	0.482 (0.321 - 0.724)	0.0004
	なし 111 (52.9)	162 (44.1)	1	
	不明 27 (12.9)	9 (2.45)		
合計	210	367		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通OR推定値は0.482(95%CI：0.321-0.724)で、有意に低値であった。

3-1-2)母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表 2)

(表2)全症例・全対照の母体ステロイド投与例における投与方法の全消化管機能障害発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p
未完了	14 (19.4)	42 (21.4)	0.333 (0.143 - 0.776)	0.0108
完了	38 (52.8)	91 (46.4)	0.554 (0.334 - 0.919)	0.0221
ベタメタゾン 12mg x 2	超過 9 (12.5)	17 (8.87)	0.817 (0.103 - 6.491)	0.8482
	その他 3 (4.17)	8 (4.08)	0.575 (0.079 - 4.179)	0.5849
	不明 8 (11.1)	38 (18.4)		
合計	72	196		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

“ ベタメタゾン 12 mg 1回を 24 時間ごとに 2 回筋肉内注射 “ 完了例・未完了例の、母体ステロイド非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通 OR 推定値はそれぞれ 0.554(95%CI：0.334-0.919) 、 0.333(95%CI：0.143-0.776)で、有意に低値であった。

3-1-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表 3)

(表3) 全症例・全対照の母体ステロイド投与例における投与時期の全消化管機能障害発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
7日以内	23 (60.5)	62 (68.1)	0.472 (0.252 - 0.885)	0.0192					
投与開始後 8日以上	5 (13.2)	17 (18.7)	0.505 (0.158 - 1.611)	0.2485					
出生までの期間 不明	10 (26.3)	12 (13.2)							
合計	38	91							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与完了例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通 OR 推定値は、投与開始後出生までの期間が 7 日以内の場合 0.472(95%CI：0.252-0.885)で、有意に低値であった。

3-2) NEC発症に対する影響

3-2-1) 母体ステロイド投与の有無による影響（表4）

(表4) NEC症例・対照における母体ステロイド投与のNEC発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
あり	19 (32.2)	54 (53.5)	0.402 (0.158 - 1.0275)	0.057					
なし	28 (47.5)	45 (44.6)	1						
不明	12 (20.3)	2 (1.98)							
合計	59	101							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対するNEC発症の共通OR推定値は 0.402(95%CI：0.158-1.028)で、有意ではなかったが低い傾向がみられた。

3-2-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響（表5）

(表5) NEC症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のNEC発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
未完了	6 (31.6)	9 (16.7)	1.288 (0.5E-32 - 4E+31)	0.995					
完了	10 (52.6)	27 (50)	0.324 (0.091 - 1.1561)	0.083					
超過	1 (5.2)	5 (9.26)	0.297 (0.011 - 8.4072)	0.477					
その他	0 (0)	3 (5.56)	0	0.802					
不明	2 (10.5)	10 (18.5)							
合計	19	54							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与方法の違いによる、非投与例に対するNEC発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-2-3) 母体ステロイド投与の投与時期による影響（表6）

(表6) NEC症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のNEC発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
7日以内	7 (70)	21 (77.8)	0.32 (0.079 - 1.2874)	0.109					
投与開始後 8日以上	0 (0)	4 (14.8)	0	0.425					
出生までの期間 不明	3 (30)	2 (7.41)							
合計	10	27							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するNEC発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-3) FIP発症に対する影響

3-3-1) 母体ステロイド投与の有無による影響（表7）

(表7) FIP症例・対照における母体ステロイド投与のFIP発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
あり	24 (33.3)	71 (57.3)	0.362 (0.179 - 0.729)	0.004					
なし	39 (54.2)	50 (40.3)	1						
不明	9 (12.5)	3 (2.42)							
合計	72	124							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する FIP 発症の共通 OR 推定値は 0.362(95%CI：0.179-0.729)で、有意に低値であった。

3-3-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響（表8）

(表8) FIP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のFIP発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p					
未完了	5 (20.8)	18 (25.4)	0.206 (0.049 - 0.855)	0.03					
完了	10 (41.7)	28 (35.4)	0.378 (0.134 - 1.069)	0.067					
超過	2 (8.33)	4 (5.63)	0.484 (0.2E-06 - 1E+05)	0.908					
その他	2 (8.33)	4 (5.63)	0.695 (0.4E-10 - 1E+09)	0.973					
不明	5 (20.8)	17 (21.9)							
合計	24	71							

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

未完了例の、母体ステロイド非投与例に対する FIP 発症の共通 OR 推定値は 0.206(95%CI：0.049-0.855)で、有意に低値であった。また、有意ではないが、完了例の共通 OR 推定値も低い傾向が見られた。

3-3-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響（表9）

(表9) FIP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のFIP発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
投与開始後	7日以内	9 (90)	16 (57.1)	0.788 (0.011 - 55.59)	0.913				
出生までの期間	8日以上	0 (0)	5 (17.9)	0	0.175				
	不明	1 (10)	7 (25)						
	合計	10	28						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するFIP発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-4)MRI発症に対する影響

3-4-1)母体ステロイド投与の有無による影響（表10）

(表10) MRI症例・対照における母体ステロイド投与のMRI発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
母体ステロイド投与	あり	21 (37.5)	47 (48.5)	0.611 (0.221 - 1.686)	0.341				
	なし	31 (55.4)	47 (48.5)	1					
	不明	4 (7.14)	3 (3.09)						
	合計	56	97						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する MRI 発症の共通 OR 推定値は0.611(95%CI：0.221-1.686)で、有意な低下は見られなかった。

3-4-2)母体ステロイド投与の投与方法による影響（表11）

(表11) MRI症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のMRI発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	3 (14.3)	12 (25.5)	0	0.118				
	完了	12 (57.1)	20 (42.6)	1.022 (0.827 - 1.263)	0.841				
	超過	5 (23.8)	7 (14.9)	0.636 (1E-05 - 41956)	0.936				
	その他	1 (4.76)	1 (2.13)	1.167 (0.701 - 1.941)	0.553				
	不明	0 (0)	7 (14.9)						
	合計	21	47						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対する MRI 発症の共通 OR 推定値に有意な低下は見られなかった。

3-4-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響（表12）

(表12) MRI症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のMRI発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
投与開始後	7日以内	5 (41.7)	15 (75)	0.529 (0.107 - 2.612)	0.434				
出生までの期間	8日以上	4 (33.3)	5 (25)	1.689 (0.036 - 78.52)	0.789				
	不明	3 (25)	0 (0)						
	合計	12	20						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するMRI発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-5)MP発症に対する影響

3-5-1)母体ステロイド投与の有無による影響（表13）

(表13) MP症例・対照における母体ステロイド投与のMP発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
母体ステロイド投与	あり	5 (35.7)	13 (50)	0.314 (0.03 - 3.358)	0.337				
	なし	9 (64.3)	13 (50)	1					
	不明	0 (0)	0 (0)						
	合計	14	26						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する MP 発症の共通 OR 推定値は0.314(95%CI：0.030-3.336)で、有意な低下は見られなかった。

3-5-2)母体ステロイド投与の投与方法による影響（表14）

(表14) MP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のMP発症に対する影響									
	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値	95%CI	p				
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	0 (0)	1 (7.39)		NA				
	完了	4 (80)	8 (61.5)	0.379 (0.034 - 4.28)	0.4327				
	超過	1 (20)	1 (7.39)		NA				
	その他	0 (0)	0 (0)		NA				
	不明	0 (0)	3 (23.1)						
	合計	5	13						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対する MP 発症の共通 OR 推定値の評価は、症例数が少なく困難であった。

3-5-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響（表15）

(表15)MP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のMP発症に対する影響									
	症例 (n)	(%)	対照 (n)	(%)	共通OR推定値	(95%CI)	p		
7日以内	1	(25)	4	(50)	0.091	(0.001 - 5.9554)	0.2611		
投与開始後8日以上	0	(0)	2	(25)	0		0.8383		
出生までの期間	不明	3	(75)	2	(25)				
合計	4		8						

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与・症候性動脈管開存・交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するMP発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

4. 極低出生体重児消化管機能障害例の生命予後・消化管機能予後に対する母体ステロイド投与の影響

4-1)全消化管機能障害例の予後に対する影響

4-1-1)母体ステロイド投与の有無による影響（表16）

(表16)全消化管機能障害症例の予後に対する母体ステロイド投与の影響									
	死亡退院または短腸症候群あり (n)	(%)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	(%)	共通OR推定値	(95%CI)	p		
あり	19	(38.8)	53	(37.3)	1.305	(0.434 - 3.925)	0.636		
母体ステロイド投与なし	26	(53.1)	79	(55.6)	1				
不明	4	(8.16)	10	(7.04)					
合計	49		142						

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通 OR 推定値は 1.305(95%CI：0.434-3.925)で、有意差は見られなかった。

4-1-2)母体ステロイド投与の投与方法による影響（表17）

(表17)全消化管機能障害症例の母体ステロイド投与例における投与方法の予後に対する影響									
	死亡退院または短腸症候群あり (n)	(%)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	(%)	共通OR推定値	(95%CI)	p		
未完了	4	(21.1)	10	(13.9)	0.962	(0.746 - 1.242)	0.769		
完了	11	(57.9)	27	(59.9)	1.787	(0.579 - 5.511)	0.312		
超過	1	(5.26)	8	(15.1)	1	(1 - 1)	0.532		
逸脱	0	(0)	3	(566)	0		0.409		
不明	3	(15.8)	5	(9.43)					
合計	19		53						

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通 OR 推定値に有意な変動は見られなかった。

4-1-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響（表18）

(表18)全消化管機能障害症例の母体ステロイド投与例における投与時期の予後に対する影響									
	死亡退院または短腸症候群あり (n)	(%)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	(%)	共通OR推定値	(95%CI)	p		
7日以内	7	(63.6)	16	(59.3)	1.703	(0.308 - 9.42)	0.542		
投与開始後8日以上	1	(9.09)	4	(14.8)	1.295	(0.429 - 3.309)	0.646		
出生までの日数	不明	3	(27.3)	7	(25.9)				
合計	11		27						

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

D. 考察

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は改善している一方で、未熟性に起因する合併症については未だ解決すべき課題は多い。なかでも NEC、FIP、MRI、MPなどの消化管合併症は、早産児・極低出生体重児の生命予後だけでなく長期予後に重大な影響を与えることがわかってきている。

母体ステロイド投与は、早産児の新生児死亡、RDS、IVH の発症頻度を減少させるため、在胎34週未満で早産が予測される場合に推奨されているが、さらに、本研究班の奥山・大藤らは、母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。

我が国では、在胎34週未満で早産が予測される場合に、ベタメタゾン12 mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射が日本産婦人科学会ガイドラインで推奨され、RDS発症抑制に関しては、ベタメタゾン投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上7日間以内とされている。そして、2009年11月にベタメタゾン（リンデロン®）の保険適応が認可された。

本研究により、現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与法は、極出生体重児の消化管機能障害、特にNEC、FIPの発症も減少させることが確認された。

本研究班の早川らによれば、NEC、MRIの死亡退院率は対照群に比べ有意に高く（対照群;6.9%、NEC;38.6%、MRI;21.4%）、本研究においては、消化管機能障害発症例の生命予後・消化管機能予後に対する母体ステロイド投与による改善効果は見られなかった。これらは、母体ステロイド投与による消化管機能障害発症予防の重要性を示唆する。しかし、母体ステロイド投与の頻度は、消化管機能障害全症例群で41.0%、全対照群でさえ、54.4%と高くはなかった。さらに、2009年にベタメタゾン（リンデロン®）の保険適応が認可された後も投与頻度の明らかな増加を認めていない。早産の分娩時期の予測が困難な場合があることや、母体ステロイド投与の反復投与の是非に関する未だ解決されていない問題もあるが、一方で、本研究では、推奨投与法未完了例にも消化管機能障害発症減少に対する効果が見られた。これらを踏まえて、母体ステロイド投与の投与頻度をさらに高めることが極低出生体重児の予後改善に重要であると考えられる。

E. 結論

現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与は、極出生体重児の消化管機能障害、特にNEC、FIPの発症を減少させる。しかし、発症例に対する予後改善の効果は認められない。母体ステロイド投与の投与頻度は依然として高くないため、投与頻度をさらに高めることが極低出生体重児の予後改善に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada Y, Nakamura T, Kaneshige M, Takahashi S, Fujinaga H, Tsukamoto K, Ito Y, Sago H. Evaluation of two glucose meters and interference corrections for screening neonatal hypoglycemia. *Pediatr Int*. 2014 Dec 1. doi: 10.1111/ped.12543. [Epub ahead of print]
- 2) Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take M, Fujinaga H, et al. Outcomes in VLBW infants with surgical intestinal disorders at 18 months of corrected age. *Pediatr Int*. 2015 in press
- 3) Hishikawa K, Fujinaga H, et al. Semilobar holoprosencephaly with congenital oropharyngeal stenosis in a term neonate. *AJP Rep*. 2015 in press

2. 学会発表

- 2) 井上毅信, 甘利昭一郎, 兼重昌夫, 和田友香, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 中川聡.: 当院における先天性横隔膜ヘルニア患者の感音性難聴発症に関する検討. 第117回日本小児科学会, 愛知, 2014.04.11
- 3) 兼重昌夫, 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱

- 郁子, 和田友香, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 兼重照未, 荒田尚子, 伊藤裕司: 甲状腺自己抗体陽性妊婦から出生した正期産児の予後の検討. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014.07.15
- 4) 大島拓也, 和田友香, 井上毅信, 兼重昌夫, 濱郁子, 藤永英志, 塚本桂子, 五石圭司, 伊藤裕司, 堤義之, 飯塚有応, 左合治彦: 当院におけるガレン大動脈瘤に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014.07.14
- 5) 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 兼重昌夫, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 伊藤裕司, 金森豊, 左合治彦: 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する選択的早期手術の有効性について. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014.07.14
- 6) 白石淳, 岡崎容子, 田附裕子, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 7) 江角元史郎, 落合正行, 田口智章, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 8) 三宅啓, 漆原直人, 野上勝司, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能異常に対する外科治療の現状. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 9) 大橋研介, 漆原直人, 白石淳, 田口智章, 武浩志, 早川昌弘, 藤永英志, 横井暁子, 奥山 宏臣消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 10) 三崎真生子, 早川昌弘, 皆川京子, 野瀬聡子, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 漆原直人, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 11) 藤永英志, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 田口智章, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣, 低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究班極低出生体重児の消化管機能障害発症と予後に対する多胎の関与について. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 12) 田附裕子, 岡崎容子, 白石淳, 漆原直人, 武浩志, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 田口智章, 奥山宏臣. 極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞(MRI)における消化管穿孔の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 13) 塚本桂子, 甘利昭一郎, 濱郁子, 兼重昌夫, 宮原史子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 伊藤裕司: 硝子体手術を要した重症未熟児網膜症例の臨床像の検討. 第 59 回日本未熟児新生児学会, 愛媛県, 2014.11.11
- 14) 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 兼重昌夫, 宮原史子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 伊藤

裕司，金森豊，左合治彦：本邦で初めて胎児鏡下バルーン気管閉塞術を行われて出生した、重症先天性横隔膜ヘルニアの1例。第59回日本未熟児新生児学会，愛媛県，2014.11.11

- 15) 五石圭司，伊藤裕司，甘利昭一郎，濱郁子，兼重昌夫，宮原史子，和田友香，高橋重裕，藤永英志，塚本桂子：高頻度振動換気法の使用実態についての全国調査結果。第59回日本未熟児新生児学会，愛媛県，2014.11.11
- 16) 宮原史子，井上毅信，兼重昌夫，西悠里，藤野修平，大島拓也，長澤純子，甘利昭一郎，濱郁子，和田友香，高橋重裕，藤永英志，塚本桂子，五石圭司，伊藤裕司：全身骨所見を契機に新生児期に診断し得た Marshall Smith 症候群の1例。第59回日本未熟児新生児学会，愛媛県，2014.11.11

3. 招請・教育講演

- 1) 藤永英志：肺低形成関連疾患への iNO の有用性，新生児 iNO 教育セミナー，東京，2014.1.25

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討

研究分担者 大橋研介 日本大学医学部小児外科 助手

【研究目的】近年、極低出生体重児に発症する壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）などの症例が問題となっている。これまで本邦においては極低出生体重児の消化管機能異常を発症した症例の病理組織所見は詳細な検討がされておらず、日本の現状を多施設共同研究で調査することを目的として本研究をおこなった。本年度は研究参加施設および登録症例が増加したため、多施設共同研究としてより質の高い研究を行うことが可能となった。

【研究方法】2003年1月～2012年12月に新生児集中治療室および小児外科を擁する国内主要14施設に入院をした極低出生体重児のうち、NEC、MRI、FIP、MPなどの消化管機能異常を呈した症例の病理組織所見について後方視的に調査をした。対象症例のうち手術の際に腸管組織が得られた症例から、神経節細胞異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌・真菌浸潤の有無、腸管浮腫・うっ血の有無について調査票形式でデータを収集し統計学的検討を行った。また病理組織所見に影響を与える可能性のある周産期因子との関連を検討した。

【研究結果】国内14施設から、対象症例310例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 59例、MRI 56例、FIP 72例、MP 14例、その他9例であった。対象症例のうち手術の際に腸管の病理組織所見が得られた割合は104/310例(34%)と約1/3の症例で病理組織が採取されていた。その内訳はNEC:42/59例(71%)，FIP:33/72例(46%)，MRI:17/56例(30%)，MP:7/14例(50%)，その他:5/9例(56%)であり NEC におい

研究要旨

て比較的多くの組織が得られた ($P<0.05$)。病理組織において神経節細胞の異常を認めた症例は NEC:1/42 例(2%), FIP:3/33 例(9%), MRI:2/17 例(12%), MP: 1/7(14%), その他:0/5(0%)と全群において少なかった ($P=0.62$)。炎症細胞浸潤は NEC:35/42 例(83%), FIP:24/33 例(72%), MRI:8/17 例(47%), MP:6/7(86%), その他 :2/5(40%) と NEC,MP 群において多くの炎症細胞浸潤が見られた ($P<0.05$)。組織壊死は NEC:32/42 例(76%), FIP:13/33 例(39%), MRI:2/17 例(12%), MP:5/7(71%), その他:3/5(60%)であり NEC, MP 群に多く見られた ($P<0.05$)。筋層欠損は NEC:6/42 例(14%), FIP:15/33 例(45%), MRI:4/17 例(23%), MP:1/7(14%), その

他:1/5(20%)で観察され、各群に有意差はなかった ($P=0.056$)。細菌・真菌浸潤は NEC:6/42 例(14%), FIP:1/33 例(3%), MRI:0/12 例(0%), MP:0/7(0%), その他:1/5(20%)と NEC に多くみられた ($P<0.05$)。腸管浮腫・うっ血所見は NEC:29/42 例(69%), FIP:21/33 例(63%), MRI:10/17 例(59%), MP:6/7(86%), その他:2/5(40%)で観察され、各群に有意差はなかった ($P=0.732$)。周産期因子と病理の関連では、妊娠高血圧を合併した母体から出生した児において筋層欠損が多いという結果が得られた。 ($P<0.01$)

【結論】本研究結果から NEC, FIP, MRI は病理学的にも異なった疾患群である可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上している。しかし壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）といった早産児、極低出生体重児に多く合併する消化管疾患は、一旦発症すると生命予後だけでなく成長・発達と言った長期予後をも左右する。しかしこれら消化管疾患はその希少性から発症原因や病態の解明に関する研究は充分に行われてこなかった。本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積し、開腹手術の際に得られた腸管の病理組織所見を検討することを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 14 施設（大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院、京都府立医科大学病院）において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP、MP を対象とした。

- 20) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 21) 出生体重 1500g 以下。
- 22) 致死の染色体異常（13,18 トリソミー）

は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1)～4) とした。

- 23) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 24) FIP：組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 25) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 26) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

本研究は調査票形式で行った。開腹手術の際に腸管病理組織が得られた症例において、各施設で H-E 標本を作製し、各施設内病理医が以下の観察項目について所見の有無を判定した。観察項目は、疾患名、(穿孔部)組織所見の有無、神経節細胞の異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌／真菌浸潤の有無、その他所見の有無とした。また周

産期因子と病理組織の関連を検討するため、以下の項目を比較検討した。

a. 神経節細胞の異常の有無と出生体重。b. 炎症細胞浸潤と血液検査所見(白血球数、血小板数、CRP 値)。c. 組織壊死と発症日齢・手術日齢。d. 筋層欠損と妊娠高血圧症および出生体重。e. 腸管浮腫と腹部レントゲン写真における gasless 所見。

統計学的検討について、名義変数はカイ二乗検定またはFisherの直接確率法を用いて疾患毎にP値を算出した。周産期因子と病理組織の比較にはMann-Whitney検定を用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果（表 1）

1. 対象症例

国内 14 施設から対象疾患 310 例のデータを収集した。内訳は、NEC 59 例、MRI 56 例、FIP 72 例、MP 14 例、その他 9 例であった。

2. 穿孔部組織所見の有無（表 1）

対象となった 310 例中、開腹手術の際に腸管組織所見が得られた症例は 104 例(34%)だった。その内訳は NEC:42/59 例(71%), FIP:33/72 例(46%), MRI:17/56 例(30%), MP:7/14(50%), その他:5/9(56%)であり、NEC で比較的多く組織所見が得られた ($p<0.05$)。

3. 神経節細胞の異常（表 1）

病理組織が得られた症例の中で、神経節細胞の異常を認めた症例は NEC:1/42 例(2%), FIP:3/33 例(9%), MRI:2/17 例(12%), MP:1/7(14%), その他:0/5(0%)と全群において少なかった ($P=0.62$)。

4. 炎症細胞浸潤の有無（表 1）

腸管壁内への炎症細胞浸潤が見られた症例は NEC:35/42 例(83%), FIP:24/33 例(72%), MRI:8/17 例(47%), MP:6/7(86%), その他:2/5(40%)であった。NEC,MP 群において多くの炎症細胞浸潤が見られた ($P<0.05$)。

5. 組織壊死の有無（表 1）

腸管組織の壊死は NEC:32/42 例(76%), FIP:13/33 例(40%), MRI:2/17 例(12%), MP:5/7(71%), その他:3/5(60%)と NEC, MP 群に多く見られた ($P<0.05$)。

6. 筋層欠損の有無（表 1）

腸管固有筋層の欠損は NEC:6/42 例(14%), FIP:15/33 例(45%), MRI:4/17 例(23%), MP:1/7(14%), その他:1/5(20%)で観察された。FIP にやや多い傾向があるが、統計学的に各群に有意差は見られなかった ($P=0.056$)。

7. 細菌・真菌浸潤の有無（表 1）

腸管壁内への細菌・真菌浸潤は NEC:6/42 例(14%), FIP:1/33 例(3%), MRI:0/17 例(0%), MP:0/7(0%), その他:2/5(40%)とその他の群で多く見られたが($P<0.05$)、NEC,FIP,MRI に違いは見られなかった。

8. 腸管浮腫・うっ血（表 1）

腸管浮腫またはうっ血所見は NEC:29/42 例(69%), FIP:21/33 例(63%), MRI:10/17(59%), MP:4/7(57%), その他:2/5(40%)と各群で比較的多く観察され違いはなかった($P=0.732$)。

9. その他の所見

NEC において高度の循環障害性変化および潰瘍性病変を伴う症例を各 1 例認めた。その他の群においてムコール真菌の浸潤を 1 例、小腸重積を各 1 例認めた。

10. 周産期因子と病理組織所見の検討（表 2）

a. 神経節細胞の異常を認める群の出生体重は 833 ± 280 g, 異常を認めない群の出生体重は 745 ± 330 g であり差を認めなかった ($P=0.82$)。

- b. 組織への炎症細胞浸潤を認める症例の手術前の血中白血球数および血小板数に違いを認めなかった ($P=0.66$, $P=0.17$)。しかし CRP 値は、炎症細胞浸潤を認める群において 2.89 ± 4.0 mg/dl、炎症細胞浸潤を認めない群が 0.97 ± 2.2 mg/dl と有意に低かった ($P=0.027$)。
- c. 組織壊死を認める症例の発症日齢は 14.1 ± 15.0 であり、組織壊死を認めない症例の発症日齢は 7.4 ± 8.3 日と有意に早期であった ($P<0.05$)。しかし手術日齢に有意差はみられなかった ($P=0.121$)。
- d. 筋層欠損を認める群においては、

母体妊娠高血圧を合併している症例が 6/17 例(35%)あり、筋層欠損を認めない群では妊娠高血圧症を合併している症例は 3/54 例(5.6%)と有意に低かった($P<0.05$)。2 群間に出生体重の差はみられなかった($P=0.23$)。

- e. 腸管の浮腫・うっ血を認める症例に腹部レントゲン写真で gasless 像を合併する症例が 6/59 例(10%)みられた。しかし浮腫うっ血を認めない症例に gasless 像を合併するは 0/32 と皆無だった($P=0.067$)。

表 1. 組織所見結果

項目		全症例 (N=310)	NEC (N=59)	FIP (N=72)	MRI (N=56)	MP (N=14)	その他 (N=9)	P値 *
穿孔部組織所見	なし	206 (66%)	17 (29%)	39 (54%)	39 (70%)	7 (50%)	4 (44%)	p<0.05
	あり	104 (34%)	42 (71%)	33 (46%)	17 (30%)	7 (50%)	5 (56%)	
	不明							
神経節細胞の異常	なし	77 (74%)	29 (69%)	24 (72%)	14 (82%)	5 (71%)	5 (100%)	p=0.62
	あり	7 (7%)	1 (2%)	3 (9%)	2 (12%)	1 (14%)	0 (0%)	
	不明	20 (19%)	12 (29%)	6 (18%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	
炎症細胞の浸潤	なし	21 (20%)	3 (7%)	7 (21%)	9 (53%)	0 (0%)	2 (40%)	p<0.05
	あり	75 (72%)	35 (83%)	24 (72%)	8 (47%)	6 (86%)	2 (40%)	
	不明	8 (8%)	4 (9%)	2 (6%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (20%)	
組織壊死	なし	47 (45%)	9 (21%)	20 (60%)	15 (86%)	1 (14%)	2 (40%)	p<0.05
	あり	55 (53%)	32 (76%)	13 (40%)	2 (12%)	5 (71%)	3 (60%)	
	不明	2 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	
筋層欠損	なし	61 (59%)	26 (62%)	14 (42%)	13 (76%)	5 (71%)	3 (60%)	p=0.056
	あり	27 (26%)	6 (14%)	15 (45%)	4 (23%)	1 (14%)	1 (20%)	
	不明	16 (15%)	10 (24%)	4 (12%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (20%)	
細菌/真菌の浸潤	なし	75 (72%)	24 (57%)	26 (79%)	16 (94%)	6 (86%)	3 (60%)	p<0.05
	あり	9 (9%)	6 (14%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	
	不明	20 (19%)	12 (29%)	6 (18%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	
浮腫/うっ血	なし	31 (30%)	12 (29%)	9 (27%)	5 (29%)	2 (29%)	3 (60%)	p=0.732
	あり	66 (63%)	29 (69%)	21 (63%)	10 (58%)	4 (57%)	2 (40%)	
	不明	7 (7%)	1 (2%)	3 (9%)	2 (12%)	1 (14%)	0 (0%)	

表2. 周産期因子と病理所見

a.	神経節細胞異常あり	神経節細胞異常なし	P
出生体重	833±280g	745±330g	0.82
b.	炎症細胞浸潤あり	炎症細胞浸潤なし	P
WBC	15724±13007	15708±17352	0.66
PLT	16.3±8.7	18.8±11.2	0.17
CRP	2.89±4.0	0.97±2.2	0.027
c.	組織壊死あり	組織壊死なし	P
発症日齢	14.1±15.0	7.4±8.3	0.024
手術日齢	15.1±15.3	9.4±9.0	0.121
d.	筋層欠損あり	筋層欠損なし	P
PIHあり	6(35%)	3(5.6%)	0.0035
PIHなし	11	54	
出生体重	832±232g	842±269	0.23
e.	浮腫・うっ血あり	浮腫・うっ血なし	P
gaslessあり	6(10%)	0(0%)	0.067
gaslessなし	53	32	

D. 考察

極低出生体重児の消化管機能障害における腸管病理組織所見は、その希少性から大規模な検討が困難であった。今年度の研究では、登録症例数が増加した事で昨年と比較し統計学的に価値の高い検討が可能となった。

穿孔部組織所見の有無については昨年と変わらず NEC において多く標本が採取されていた。NEC の病態では

手術の際に壊死腸管を大量に切除する必要がある、結果病理標本が多いものと考えられる。しかし完全に壊死に陥った腸管の組織学的検討は困難であり今後の課題でもある。FIP や MRI においても多くの症例では回腸瘻が造設されており、造設の際に病変部を切除し病理標本として提出すべきであるが、本邦では標本摂取率が低い。病態解明のためにも今後は本研究班

内外で啓蒙すべきであると考えられる。

神経節細胞の異常の有無について、昨年同様にすべての群で少ない結果となった。ただし異常を認めた7例中3例がFIPであることからFIPと関連のある可能性もある。しかし異常と判断した7例中4例は同一施設からの登録であることから、低い陽性率を鑑みると有意な結果とは言えない。神経節細胞の異常に関する評価基準を決め、各施設間での評価を統一させる必要がある。尚、国際的に未熟児における神経節細胞の異常に関する評価基準は存在しないため本研究班で作成・発信することが必要である。また神経節細胞に異常を認めた7例がより未熟であると仮定し、異常を認めない群と出生体重を比較したが差はみられなかった。神経節細胞の異常は、児の未熟性のみで決まるのではないと考えられる。

炎症細胞浸潤の有無については、昨年の結果同様に NEC および MP で有意に観察された。ただし FIP(72%)や MRI(42%)においても、炎症細胞浸潤はみられていることから炎症細胞浸潤が、病因の一つであるのか、それとも病態が進行した結果起きているのか判断は難しい。そこで本年度は手術直前の炎症に関与する血液検査値との関連を検討したところ、CRP 値で関連がみられた。通常の生体反応として CRP 上昇がみられるのは炎症の発生後 24 時間以上経過してからであることが多く、本結果を鑑みるに、各症例で発症後長時間が経過していることで全身の炎症反応や組織への炎症細胞浸潤が2次的に起きている可能性がある。早期診断・早期手術を行う事でより正確な病理所見が検討できると

考えられるだろう。

組織壊死は NEC および MP において有意に認めた。NEC の定義から当然の結果ではあるが、この結果の意味するところは、相対的に FIP や MRI では組織壊死が有意に少ない点である。非炎症的な病態であると言われる FIP や MRI の病態解明に重要な所見である。MP においては腹膜炎という疾患の性質上、炎症細胞浸潤や組織壊死を認めることは避けられず結果の意義は不明である。本年度は組織壊死と疾患発症日齢、および手術日齢との検討を行ったところ、疾患発症日齢との関連がみられた。これは組織壊死の顕著な NEC の発症日齢が遅いことと同義と考えられる。しかし FIP や MRI においても発症が遅い症例は組織壊死が進行している可能性が高いという裏付けになるのかもしれない。

FIP で多いと言われる筋層欠損について、今回の検討では統計学的な有意差を証明するには至らなかったが、FIP では他の疾患と比較しより多くの症例(45%)で観察された。ただし昨年度より陽性率が低下しており、神経節細胞異常所見と同様に筋層欠損の定義を確立し、診断基準を決定する必要があると考えられる。尚、本年度の検討では妊娠高血圧症 (PIH) を合併している母体から出生した児において有意に筋層欠損症例が多いという結果が得られた (表 2)。PIH に伴う胎児血流異常・低下が筋層欠損の一因となった可能性がある。すなわち筋層欠損がその一因と言われる FIP は胎児期の血流異常によってもたらされる可能性がある。また PIH は SGA や MRI のリスクではあるが、FIP のリスクとは証明されておらず本研究結果と矛盾を伴う。特に胎児血流の異常は出生時

体重の差に繋がると考えられるが、今回の検討では筋層欠損の有無と出生時体重に関連はみられなかった。今後のさらなる検討が必要である。

細菌・真菌の腸管壁内浸潤に関してはその他の疾患群において有意に認められた。その他の疾患群には Mucor 症などの感染疾患が含まれるためであろう。また感染が関与すると言われる NEC においては、6/42 例 (14%) で認めた。NEC の多くの症例では同所見が見られないことから、細菌浸潤と NEC は異なった病態である可能性が高い。むしろ白石らが唱える Candida Infiltrating Perforation などの NEC と類似した疾患が本研究の陽性例に含まれている可能性があり注意を要する。

腸管の浮腫・うっ血についてはすべての群で 60% 程度の陽性率と類似した結果となった。低出生体重児において出生後早期に腹部単純レントゲン写真で gasless を呈する症例がみられるが、消化管障害との関連は不明である。そこで病理組織所見で浮腫・うっ血がみられた症例において gasless 所見の有無を検討したところ、6/59 例に gasless がみられた。一方、浮腫・うっ血のない症例では gasless を呈した症例はみられなかった (0/32 例)。有意ではないが ($P=0.067$)、gasless の原因が腸管浮腫やうっ血によってもたらされている可能性を示しており興味深い。今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

極低出生体重児の消化管障害における腸管病理組織所見に関して、これまで小規模の研究はあるが、多施設共同研究として多くの症例が検討されたことはなく、今回の研究で得られた結果は非常に価値が高いと考えられ

る。特に NEC と FIP または MRI が組織学的に明らかな違いが観察されたことは有意義な結果であった。また各疾患群の病理学的所見と周産期因子の関連が示された事は、病態解明のみならず、早期診断・早期治療を行う上でも有意義な結果であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kensuke Ohashi, Tsugumichi Koshinaga, Toshifumi Hosoda, et al. Histological findings of intestinal disorders in extremely low birth weight infants. How thin their intestines are? 47th annual meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeon. May 25-29, 2014. Banff.
- 2) 大橋研介, 漆原直人, 白石淳, 田口智章, 武浩志, 早川昌弘, 藤永英志, 横井暁子, 奥山 宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 26 年 7 月 13 日～15 日 浦安市.
- 3) 大橋研介, 小野賀功, 後藤俊平他. 新生児臍部ストーマ造設法の”tips and tricks”. 第 51 回日本小児外科学会学術集会. 平成 26 年 5 月 8 日～10 日, 大阪.
- 4) 大橋研介, 前岡瑛里, 小野賀功他. 空腸瘻腸液の肛門側注入自動化の試み. 第 44 回日本小児外科代謝研究会. 平

成 26 年 10 月 31 日, 兵庫.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性
疾患等克服研究事業(難治性疾患克服
研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害を呈した極低出生体
重児における短腸症候群・腸瘻造設部
位・
血液浄化療法と生命予後に関する検
討

研究分担者 天江新太郎 宮城県立
こども病院外科 科長

研究要旨

【研究目的】特発性腸管穿孔(FIP)、胎便性腹膜炎(MP)、胎便関連腸閉塞(MRI)、壊死性腸炎(NEC)は極低出生体重児に発生する重篤な合併症である。本研究ではこれらの疾患で手術を施行された極低出生体重児における短腸症候群(SBS)、腸瘻造設状態と生命予後および全身管理としての血液浄化療法の関連について検討を行うことを目的とした。

【研究方法】対象はNICU・小児外科を有する国内13施設において、2003年1月1日～2012年12月31日の期間にFIP、MP、MRI、NECなどの診断で開腹術が行われた極低出生体重児(以下、対象群)である。これらの症例のSBS合併例、SBSと類似の状態である腸瘻造設症例の生命予後について検討した。また、これらの症例における発症前後の血液浄化療法と生命予後の関連についても検討した。

【研究結果】SBS発生率は、全対象577例では6例(1.04%)であり、対象210例では4例(1.90%)、Matched control(MC)367例では2例(0.54%)であった。6例の予後は5例が死亡退院であり不良であった。腸瘻造設部位は、回腸がFIP42例、MP3例、MRI37例、NEC31例、その他4例の計117例であり、空腸はFIP2例、MP2例、MRI3例、NEC14例の計21例であった。腸瘻造設部位別の死亡退院率は、回腸瘻24.8%、空腸瘻47.6%、小腸瘻33.3%、結腸瘻0%であった。空腸瘻は回腸瘻に比べ有意に高い死亡退院率であった。腸瘻閉鎖率、閉鎖時日齢・体重はいずれも有意差は認められなかったが、腸瘻造設後の経腸栄養100ml/kg/day到達日齢は、回腸瘻では 46.9 ± 46.3 日、空腸瘻では 92.0 ± 101.7 日であり回腸瘻で有意に到達日齢が低かった。

回腸瘻と空腸瘻のそれぞれの閉鎖の有無と予後については、閉鎖ありの死亡退院率は6.9%と14.3%、閉鎖なしは88.0%と100%であり有意に閉鎖ありの死亡退院率が低かった。

腸瘻造設例における血液浄化療法(交換輸血)の施行状況と予後は、出生後から発症前を対象204例では9例(4.4%)、MC367例では6例(1.6%)が施行されており、対象において有意に施行されていた。発症後は対象において198例中6例(3.0%)に施行されていた。対象の発症前交換輸血は9例中8例が腸瘻造設症例であり、発症後は全例が腸瘻造設例であった。発症前交換輸血例の死亡退院率は対象では55.6%、MCでは16.7%であったが有意差は認められなかった。発症後交換輸血例の死亡退院率50%であり、NECに限ると60%であった。

【結論】極低出生体重児のFIP、MP、MRI、NEC症例においては、短腸症候群、回腸・

空腸瘻の長期化は生命予後を悪化させる要因であると考えられた。また、発症前・発症後ともに交換輸血の適応となるような症例も生命予後が不良であると考えられた。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便性腹膜炎（meconium peritonitis；MP）、胎便関連腸閉塞

（meconium-related ileus；MRI）、壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の FIP、MP、MRI、NEC 症例を集積して、これらの症例に合併する更なる消化管機能低下状態（短腸症候群、回腸瘻、空腸瘻）が生命予後に及ぼす影響について検討をした。

B. 研究方法

新生児集中治療室（NICU）、小児外科を擁する国内主要 13 施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、茨城県立こども病院、宮城県立こども病院）において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす FIP、MP、MRI、NEC を対象とした。

23) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に

器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。

24) 出生体重 1500g 以下。

25) 致死的染色体異常（13,18 トリソミー）は除く。

NEC、FIP、MRI、MP の定義は以下とした。

27) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。

28) FIP：組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。

29) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。

30) MP：胎生期に何等かの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変をみとめることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例 1 例につき 2 例の Matched control (MC: 週数 $\pm$ 1 週と体重 $\pm$ 50g を合わせた消化管機能障害非合併例) を設定し症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、短腸症候群の有無、腸瘻造設部位、腸瘻造設後 100ml/kg/day までの到達日齢、腸瘻閉鎖の有無、死亡退院の有無、発症前交換輸血の有無、発症後血液浄化療法の有無である。

C. 研究結果

表1: 短腸症候群の合併

	SBS	non-SBS	total
FIP	1	71	72
MP	0	14	14
MRI	0	56	56
NEC	2	57	59
その他	1	8	9
MC	2	365	367
total	6	571	577

MC: Matched control

国内 13 施設から、MC 367 例、FIP 72 例、MP 14 例、MRI 56 例、NEC 59 例、その他 9 例のデータを収集した。

1. 症例における SBS 発生率

研究期間内の対象と MC を合わせた 577 例における SBS 発生率は 6 例 (1.04%) であり、対象 210 例 4 例 (1.90%)、MC 367 例中 2 例 (0.54%) であった (表 1)。対象と MC の SBS 発生率に有意差は認められなかった (χ^2 乗検定, $p=0.121$)。しかし、6 例のうち退院時死亡は 5 例であり生命予後不良であった。

表2: 疾患と腸瘻造設部位の検討

ストーマ造設部位	FIP	MP	MRI	NEC	その他	total
回腸	42	3	37	31	4	117
空腸	2	2	3	14	0	21
小腸	1	0	4	6	1	12
結腸	0	2	0	0	0	2
計	45	7	44	51	5	152

2. 疾患と腸瘻造設部位 (表2)

SBSについては、対象とMCを合わせた 577例中僅かに6例であり予後が不良である以外は検討することが困難であった。そこで、短腸症候群と同様に消化吸收面積が減少する回腸瘻症例、空腸瘻症例について検討した。回腸瘻はFIP 42例、MP 3例、MRI 37例、NEC 31例、その他4例の計117例であった。空腸瘻はFIP 2例、MP 2例、MR I3例、NEC 14例の計21例であった。回腸か空腸か判別不明であった小腸瘻が12例、結腸が2例であった。腸瘻造設部位の記載がない症例はFIP 27例、MP 7例、MRI 12例、NEC 9例、その他4例の計58例であった。MCでは腸瘻造設症例は皆無であった。

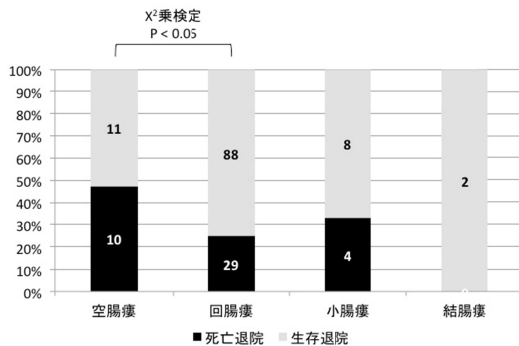
3. 腸瘻造設部位と生命予後の関係 (図1)

腸瘻造設部位別の死亡退院率は、回腸瘻 24.8% (29例/117例)、空腸瘻47.6% (10例/21例)、小腸瘻33.3% (4例/12例)、結腸瘻0% (0例/2例) であった。NEC、MP、MRI、FIPで腸瘻造設部位の記載がなかった58例では死亡退院率は15.5% (9例/58例) であり、MCでは死亡退院率が6.8% (25例/367例) であった。回腸瘻117例と空腸瘻21例では、空腸瘻で有意に高い死亡退院率が認められた (χ^2 乗検定, $p=0.035$)。短腸症候群6例では腸瘻造設例は2例、非造設例が4例 (2例はMC) であり、FIPで回腸瘻を造設した1例のみが生存退院していた。

4. 腸瘻造設後の経腸栄養100ml/kg/day到達日齢 (図2)

当該項目で記載のあった回腸瘻94例と空腸瘻14例を検討した。回腸瘻では到達平均日齢は46.9 $\pm$ 46.3日、空腸瘻では92.0 $\pm$ 101.7日であった。回腸瘻で有意に腸瘻造設後の経腸栄養が100ml/kg/dayに到達する日齢が低かった (Kruskal-Wallis test, $P=0.009$)。

図1:腸瘻造設部位と生命予後

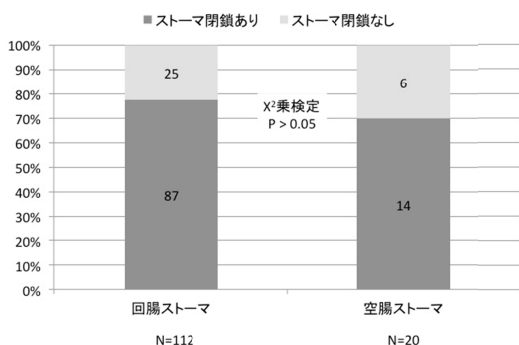


5. 腸瘻閉鎖率 (図3) と閉鎖時日齢・体重 (図4)

回腸瘻112例と空腸瘻20例の腸瘻閉鎖の割合を検討した。回腸瘻は閉鎖率86.6% (97例/112例)、空腸瘻は70.0% (14例/20例)であり、有意差は認められなかった (χ^2 乗検定、 $p = 0.456$)。

腸瘻閉鎖時の日齢は、回腸瘻が 124.4 ± 81.6 日、空腸瘻が 107.1 ± 63.0 日で有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis test, $P=0.684$)。腸瘻閉鎖時の体重についても回腸瘻が 1.96 ± 0.85 kg、空腸瘻が 1.86 ± 0.91 kgで有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis test, $P=0.759$)。

図3:ストーマ閉鎖率

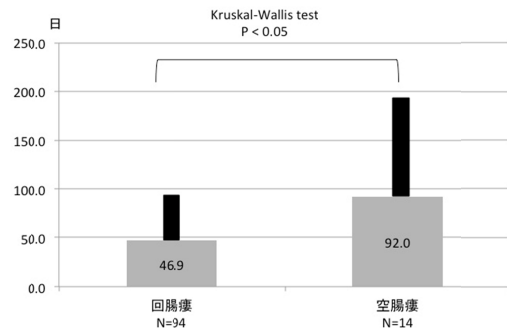


6. 腸瘻閉鎖の有無と死亡退院率

腸瘻閉鎖の項目の記載がなされていた回腸瘻112例と空腸瘻20例について閉鎖の有

無と予後について検討した (図5)。回腸瘻

図2:腸瘻造設後経腸栄養100ml/kg/day到達日齢



では閉鎖ありの死亡退院率は6.9% (6例/87例)、閉鎖なしでは88.0% (22例/25例)であり、有意に閉鎖ありの死亡率が低かった (χ^2 乗検定、 $p < 0.01$)。空腸瘻では閉鎖ありの死亡退院率は14.3% (2例/14例)、閉鎖なしでは100.0% (6例/6例)であり有意に閉鎖ありの死亡率が低かった (χ^2 乗検定、 $p < 0.01$)。回腸瘻閉鎖なしと空腸瘻閉鎖なしの比較では有意差は得られなかった (χ^2 乗検定、 $p = 0.304$)。

7. 腸瘻造設例における血液浄化療法 (交換輸血) の施行状況と予後 (図6、7、8、9)

対象とMCで血液浄化療法 (交換輸血) の施行状況を検討した (図6)。出生後から発症前における交換輸血は、対象204例では9

図4:腸瘻閉鎖時日齢・体重

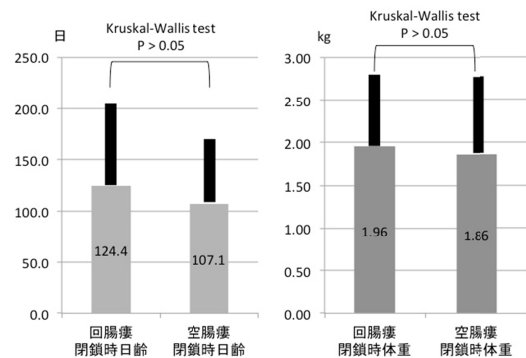
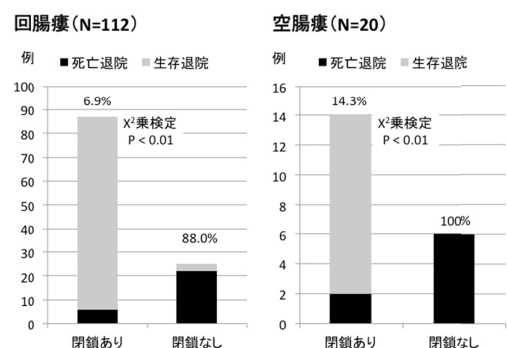


図5:腸瘻閉鎖と死亡退院



例（4.4%）、MC367例では6例（1.6%）が施行されており、対象において有意に施行されていた（ χ^2 乗検定、 $p = 0.047$ ）。発症後は対象においてのみ198例中6例（3.0%）に施行されていた。

腸瘻造設例との関係を検討した（図7）。対象の発症前交換輸血は9例中8例が腸瘻造設症例であり、発症後交換輸血は全例が腸瘻造設例であった。発症前・後のどちらにおいても交換輸血が施行されていた症例は空腸瘻2例、回腸瘻2例であった。

発症前交換輸血を施行された症例の予後であるが（図8）、対象では死亡退院率55.6%（5例/9例）であり、MCでは16.7%（1例/6例）であったが有意差は認められなかった（ χ^2 乗検定、 $p = 0.132$ ）。発症後交換輸血を施行された症例の予後であるが（図9）、死亡退院率50%（3例/6例）であった。6例中5例はNEC症例であり、NECに限ると死亡退院率は60%であった。

図6：対象（FIP, MRI, MP, NEC）とMCにおける交換輸血の施行状況

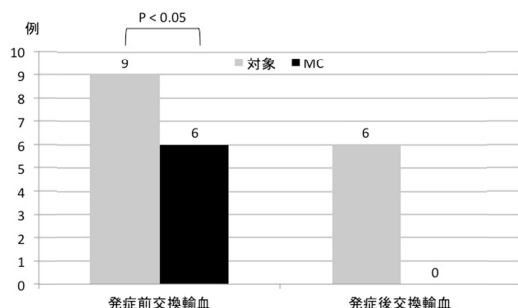
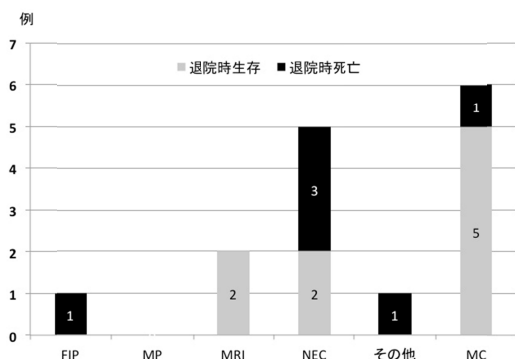


図8：発症前交換輸血



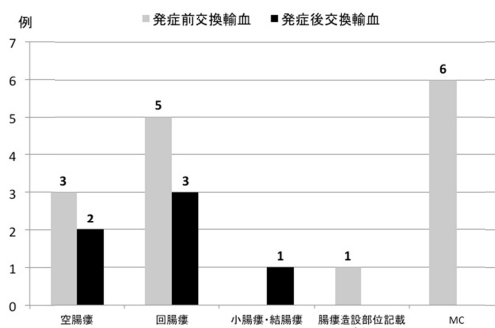
D. 考察

今回の研究では、極低出生体重児のNEC、FIP、MRI、MP症例を集積して、これらの症例に合併する更なる消化管機能低下状態（短腸症候群、回腸瘻、空腸瘻）が生命予後に及ぼす影響について検討をした。

対象においてもSBSの合併率は1.9%であり、SBSの原因疾患として代表的なNECのみでも59例中2例（3.4%）と低い合併率であった。しかし、対象における短腸症候群合併例4例においては3例（75%）が死亡しており生命予後は不良であった。

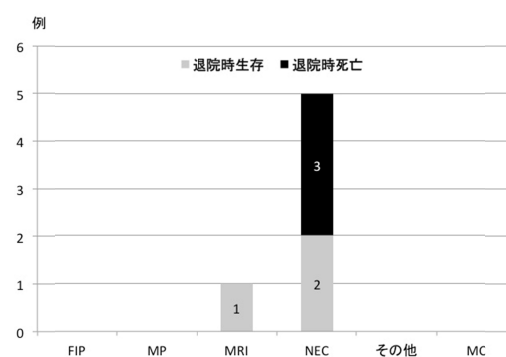
今回の検討では、SBSのみならず、

図7：腸瘻造設例における交換輸血の施行状況



極低出生体重児にとっては、水・電解質バランス、栄養障害を引き起こす回腸瘻と空腸瘻が造設された症例についても検討した。回腸瘻・空腸瘻ともに死亡退院率が高い値であったが、空

図9：発症後交換輸血



腸瘻では回腸瘻よりも有意に死亡退院率が増加していた。回腸瘻・空腸瘻ともに腸瘻閉鎖率、閉鎖時日齢・体重の有意差は認められなかったものの、腸瘻造設後の経腸栄養については空腸瘻で時間を要する傾向が認められた。また、回腸瘻・空腸瘻ともに閉鎖できなかった場合の死亡退院率は閉鎖できた症例に比べて有意に高くなっていた。空腸瘻では閉鎖ありの死亡退院率は回腸瘻のそれよりも有意差はないが高い傾向が認められた。これらの結果からは、術後の消化吸収面積の減少した状態の遷延が生命予後を悪化させる要因であったと考えられた。

血液浄化療法（交換輸血）は発症前に少ないながらも対象においてMCより有意に施行されていた。また、発症前・発症後ともに交換輸血施行例が腸瘻造設症例に多く、死亡退院率が約50%であることから、発症前・発症後に交換輸血の適応となるような全身状態であった場合には生命予後が不良であると考えられるべきである。

E. 結語

極低出生体重児のFIP、MP、MRI、NEC症例においては、短腸症候群、閉鎖できない回腸瘻・空腸瘻は、生命予後を悪化させる要因であると考えられた。これらの症例では、通常の腸管不全以上に腸管の馴化を促進する必要があり腸管リハビリテーションをより積極的に行う必要があると考えられた。また、発症前・発症後ともに交換輸血の適応となるような症例は、生命予後が不良となる恐れがあることを念頭において管理を行うべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada M, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Yamaki S, Sasaki H, Sato T, Fukuzawa T, Tanaka H, Kazama T, Amae S, Nio M.: [Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure](#). *Pediatr Surg Int*. 29:1115-8. 2013
- 2) 天江新太郎、工藤博典、風間 理郎、中村恵美、佐藤智行：腸管不全関連肝機能障害に対する長期中心静脈栄養管理 ω3 系脂肪製剤の効果. *小児外科* 45 : 427-435, 2013
- 3) 天江新太郎：肝疾患に対する栄養療法. *小児の静脈栄養マニュアル メディカルビュー社* 東京 150-165, 2013
- 4) 天江 新太郎、福澤太一、岡村敦、工藤博典、風間理郎. : 静脈栄養製剤の問題点. *小児外科* 45 1319-1325, 2013
- 5) 天江新太郎、佐藤智行、風間理郎、中村恵美：低出生体重児における壊死性腸炎、限局性消化管穿孔. *低出生体重児の外科* 永井書店 大阪, 124 - 130, 2013
- 6) 天江新太郎：胃食道逆流症. *小児科* 54:379-388, 2013
- 7) 天江新太郎、風間理郎、工藤博典、中村恵美【在宅静脈経腸栄養 今日の実進】 (Part-7)短腸症候群に対する在宅栄養管理 短腸症候群(腸管不全)における在宅栄養管理. *臨床栄養 別冊 JCN セレクト* 8 198-203 2013
- 8) 天江 新太郎、和田 基、中村恵美、工藤博典、風間理郎、佐藤智行、西 功太郎、山木聡史、佐々木英之、福澤太一、田中 拓、仁尾正記. : 腸管不全関連肝機能障害(IFALD)に対する ω3 系脂肪酸製剤の効果についての検討. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 27 138-142 2013

- 9) 西 功太郎, 仁尾 正記, 和田 基, 佐々木 英之, 風間 理郎, 工藤 博典, 田中 祐, 中村 恵美, 天江 新太郎: 直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対して antegrade continence enema 法を導入した3例. 小児外科 46, 61-65, 2014

2. 学会発表

- 1) 天江新太郎 腹腔鏡下噴門形成術におけるプレジェット付縫合糸・水平マットレス縫合を用いた再発予防の工夫 さいたま医療ものづくりフォーラム 2014 平成26年1月24日 さいたま
- 2) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 小児における噴門形成術の治療成績 第1回日本臨床外科学会宮城県支部総会 平成26年1月25日 仙台
- 3) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 STEPの術前評価としてシネMRIと消化管シンチを用いた短腸症候群の1例 第44回日本消化管機能研究会 平成26年2月15日 大阪
- 4) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦, 齋藤弘美 二分脊椎患児における排便管理の治療成績 第31回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会 平成26年2月22日 仙台
- 5) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 腸管不全における在宅静脈栄養管理についての検討 第29回日本静脈経腸栄養学会 平成26年2月27日～28日 横浜
- 6) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 当院のIntestinal Rehabilitation Programにおける中心静脈栄養の現状と問題点についての検討 第26回日本小腸移植研究会 平成26年3月15日 栃木
- 7) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦, 角田文彦, 蛇川大樹 当科における小児潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門吻合術の経験 第25回東北小児肝胆膵消化管研究会 平成26年3月21日 仙台
- 8) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 腸管不全に対する長期中心静脈栄養における血中微量元素の推移についての検討 第51回日本小児外科学会学術集会 平成26年5月8日～10日 大阪
- 9) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦, 坂井清英, 竹本淳, 相野谷優子 総排泄腔外反症における術後晩期合併症についての検討 第51回日本小児外科学会学術集会 平成26年5月8日～10日 大阪
- 10) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 当科における小児潰瘍性大腸炎に対する外科的治療の経験(ストーマ合併症と術後排便状況について) 第28回小児ストーマ・排泄管理研究会 平成26年5月24日 東京
- 11) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 鼠径ヘルニアに対する治療についての検討 第12回日本ヘルニア学会 平成26年6月7日 東京
- 12) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 腸管不全に対する長期中心静脈栄養における鉄過剰についての検討 第51回日本外科代謝栄養学会 平成26年7月4日～5日 大阪
- 13) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 総排泄腔外反症における造腸術後の月経についての検討 第25回日本小児外科QOL研究会 平成26年10月18日 東京
- 14) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 当院におけるオメガベンの使用経験と効果についての検討 第44回日本小児外科代謝研究会 平成26年10月31日 淡路
- 15) 天江新太郎, 渡辺稔彦, 和田基, 金森豊, 土岐彰 オメガベンの全国使用状況とその効果についての後方視的検討 第44回日本小児外科代謝研究会 平成26年10月31日 淡路
- 16) 天江新太郎, 福澤太一, 岡村敦 HPN

における高カロリー輸液と脂肪乳剤の
夜間同時投与方法についての検討 第 29
回東北静脈経腸栄養研究会 平成 26 年
12 月 7 日 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性
疾患等克服研究事業（難治性疾患克服
研究事業）
分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害に
おける
出生後の抗生剤および抗真菌剤の投
与に関する検討

研究分担者 矢内俊裕 茨城県立こども
病院 小児外科 部長

研究要旨

【研究目的】極低出生体重児における
壊死性腸炎(NEC)、特発性腸穿孔
(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便
性腹膜炎(MP)などの消化管機能障害
は新生児外科手術の対象疾患となる
ばかりでなく、患児の生命予後、長期
予後に多大な影響を及ぼし、特に消化
管穿孔例では救命率が低いのが現状
である。本研究ではこれらの疾患につ
いて多施設共同による収集データの
解析を行い、出生後の抗生剤および抗
真菌剤の投与との関係を明らかにす
ることを目的とした。

【研究方法】2003 年 1 月～2012 年
12 月に新生児集中治療室(NICU)と小
児外科を擁する本研究参加 14 施設に
入院した極低出生体重児のうち、開腹

手術によって NEC、FIP、MRI、MP
などの消化管機能障害の所見が確認
された症例を対象とした。診療録に基
づき後方視的に調査を行い、これらの
疾患の発症と出生後の抗生剤および
抗真菌剤投与についての情報を収集
し、解析を行った。尚、Matched
Control として同一施設に入院し在胎
期間と出生体重が適合した消化管機
能異常のない症例を疾患 1 例に各 2 例
設定し、症例対照研究を行った。統計
学的検討は Fisher's exact test を用い、
 $p < 0.05$ を有意水準とした。

【研究結果】対象症例 210 例、対照
367 例の合計 577 例のデータを収集し、
対象症例の疾患内訳は NEC 59 例、
FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例、そ
の他(分類不能) 9 例であった。症例対
照比較の条件を満たすデータのみを
使用した結果、NEC 52 例(対照 102
例)、FIP 63 例(対照 124 例)、MRI 50
例(対照 97 例)、MP 13 例(対照 26 例)
を対象として検討を行った。出生後の
抗生剤投与の有無は、NEC で $p=1.000$ 、
FIP で $p=0.412$ 、MRI で $p=1.000$ 、
MP で $p=0.686$ であり、4 疾患におい
て有意差を認めなかった。出生後の抗
真菌剤投与の有無は、NEC で $p=0.598$ 、
FIP で $p=0.310$ 、MRI で $p=0.579$ 、
MP で $p=1.000$ でありであり、4 疾患
において有意差を認めなかった。尚、
出生後から発症前に敗血症を併発し
た割合は MRI で 24%(対照 13%)で
あり、MRI に対照群と比して多い傾向
があった。また、出生後に抗真菌剤を
投与した割合は NEC で 81%(対照
52%)であり、他疾患・対照群におけ
る 30%前後の投与率に対して高率で
あった。

【結論】今回の研究では、極低出生体
重児の NEC、FIP、MRI、MP などの

消化管機能障害において出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与が疾患発生を予防する因子ではないことが明らかとなった。また、抗生剤および抗真菌剤の投与を要する病態が疾患発生に関与しているともいえなかった。

A. 研究目的

新生児外科手術における手技の向上を含めた周産期医療の進歩により低出生体重児の救命率は著しく向上してきたものの、極低出生体重児の未熟性に起因した合併症が課題となっている。その中でも壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連性腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)、胎便性腹膜炎(meconium peritonitis; MP)などの消化管機能障害は、患児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。特に VLBWIs に合併したこれらの疾患においては、消化管穿孔例の外科的救命率が低いのが現状である。

本研究ではこれらの疾患について多施設共同による収集データの解析を行い、特に出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与との関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内 14 施設(安城更生病院、茨城県立こども病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、京都府立医科大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院)において、以下に

但し、出生後から発症前の敗血症が MRI に多い傾向や、NEC の多数例で出生後に抗真菌剤を投与された傾向があることより、こうした病態が危険因子としても考慮されるべきかもしれない。

示す 1)～3)の条件を満たす NEC、FIP、MRI、MP 症例を対象とした。

- 26) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 27) 出生体重 1500g 以下。
- 28) 致死的染色体異常(13,18 トリソミー)は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1)～4)とした。

- 31) NEC: 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 32) FIP: 組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 33) MRI: 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 34) MP: 胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便に

より引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例 1 例につき 2 例の対照(週数(±1 週)と体重(±50g)を合わせた非手例)を設定し、症例対照研究を行った。観察項目(症例調査票)として、症例の概要 11 項目(出生日、週数、出生体重など)、出生前母体因子 15 項目、出生後～発症前 26 項目、発症～手術所見 9 項目、手術後～退院まで 11 項目、退院/転院の有無、退院時の状態 10 項目、中長期予後 3 項目、追加 22 項目について情報を収集し解析を行った。

統計学的検討については Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 症例の背景

国内 14 施設より、症例 210 例、対照 367 例の合計 577 例のデータが収集された。症例の疾患内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例、その他(4 疾患に分類されなかった症例) 9 例であった。

症例・対照についてデータクリーニングを行い、研究対象とならない症例(適合条件を満たさない症例)を除外した。また、症例対照比較を行うために、症例は必ず 1 例以上の有効な対照が登録されているもの、対照は症例に適合していることが確認されているもののみを使用して検討を行った。尚、分類不能症例については本研究の検討

では対象外とした。

この結果、症例対照研究は NEC 52 例(対照 102 例)、FIP 63 例(対照 124 例)、MRI 50 例(対照 97 例)、MP 13 例(対照 26 例)を対象として検討を行った。

症例群と対照群の在胎週数は 26.6 ± 2.5 週、 26.6 ± 2.6 週で、出生体重は 789.6 ± 254.4 g、 794.0 ± 255.4 g で、マッチング変数とした在胎週数および出生体重は両群間で差を認めなかった。

2. 出生後の抗生剤投与と疾患発生

出生後の抗生剤投与が[あり/なし/不明(未記載も含む)]は、NEC 46/3/3 例(対照 90/6/6 例)、FIP 54/7/2 例(対照 111/9/4 例)、MRI 45/4/1 例(対照 83/8/6 例)、MP 9/3/1 例(対照 21/5/0 例)であり、4 疾患において有意差を認めなかった(表 1)。

尚、出生後に抗生剤投与が有りの割合は、NEC 88%(対照 88%)、FIP 86%(対照 90%)、MRI 90%(対照 86%)、MP 69%(対照 81%)であり、症例群・対照群を問わず 80%前後の多数例に何らかの感染症に対する治療のための抗生剤投与がされていた。

また、出生後から発症前に敗血症、髄膜炎、骨髄炎を併発したか否かの集計もしたが、敗血症を除いて、症例・対照ともに髄膜炎、骨髄炎を併発した例は 0~2 例であった。敗血症を併発した割合は、NEC 17%(対照 20%)、FIP 19%(対照 16%)、MRI 24%(対照 13%)、MP 0%(対照 0%)であり、MRI に対照群と比して敗血症が多い傾向があった。

表 1 出生後の抗生剤投与と疾患発

生

疾患名	群	抗生剤 あり	抗生剤 なし	P
NEC	症例	46	3	1.000
	対照	90	6	
FIP	症例	54	7	0.412
	対照	111	9	
MRI	症例	45	4	1.000
	対照	83	8	
MP	症例	9	3	0.686
	対照	21	5	

3. 出生後の抗真菌剤投与と疾患発生

出生後の抗真菌剤投与が[あり／なし／不明(未記載も含む)]は、NEC 24／24／4 例(対照 42／53／7 例)、FIP 16／43／4 例(対照 43／77／4 例)、MRI 19／29／2 例(対照 31／58／8 例)、MP 3／9／1 例(対照 6／20／0 例)であり、4 疾患において有意差を認めなかった(表 2)。

尚、出生後に抗真菌剤投与が有りの割合は、NEC 81%(対照 52%)、FIP 25%(対照 35%)、MRI 38%(対照 32%)、MP 23%(対照 23%)であり、NEC を除いて症例群・対照群とも 30%前後の投与率であるのに対し、NEC では 81%の多数例で投与されていた。

表 2 出生後の抗真菌剤投与と疾患発生

疾患名	群	抗生剤 あり	抗生剤 なし	P
NEC	症例	24	24	0.598
	対照	42	53	
FIP	症例	16	43	0.310
	対照	43	77	
MRI	症例	19	29	0.579
	対照	31	58	

MP	症例	3	6	1.000
	対照	9	20	

D. 考察

極低出生体重児の出生数の増加とともに、NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害は増加傾向にある。周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が向上しているものの、これらの疾患は患児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼし、特に消化管穿孔例では救命率が低いのが現状である。

今回、極低出生体重児における NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害において、多施設共同による収集データの解析を行い、出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与と疾患発生との関係を検討したが、有意差を認めなかった。

対照群も含めて極低出生体重児では、消化管機能障害以外でも呼吸器感染症などに対する治療のために抗生剤を投与されることが多い。また、抗生剤および抗真菌剤の予防的投与に関する施設間の方針の相違も収集データに関与してくると思われる。

但し、出生後から発症前の敗血症が MRI に多い傾向や、NEC の多数例で出生後に抗真菌剤を投与された傾向があることより、こうした病態が危険因子としても考慮されるべきかもしれない。

E. 結論

今回の研究では、極低出生体重児の NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害において出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与が疾患発生を予防する因子ではないことが明らかと

なった。また、抗生剤および抗真菌剤の投与を要する病態が疾患発生に関与しているともいえなかった。

各疾患の病態には未だ解明されていない部分も多いが、本研究班の解析結果を基に発症関連因子、病態、予後関連因子を把握し、各疾患の診療指針を確立することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujisawa S, MUraji T, Sakamoto N, Hosaka N, Matsuda S, Kawakami H, Hirai M, Yanai T: Positive C4d staining of the portal vein endothelium in the liver of patients with biliary atresia: a role of humoral immunity in ongoing liver fibrosis. *Pediatr Surg Int* 30: 877-881, 2014
2. 中尾朋平、田中竜太、西岡絵理、加藤啓輔、吉見 愛、矢内俊裕、泉 維昌、岩崎信明、小池和俊、土田昌宏：エベロリムスが情緒・認知・対人面の改善をもたらした結節性硬化症の1例。日小会誌 118：1372-1375、2014
3. 濟陽寛子、連 利博、矢内俊裕、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、藤木 豊：携帯電話のメールを利用した便色カラーカードによる胆道閉鎖症スクリーニング。日小外会誌 50：1017-1021、2014
4. 松田 諭、矢内俊裕、濟陽寛子、川上 肇、平井みさ子、連 利博：小児の原発性腸腰筋膿瘍の1例。日小外会誌 51：64-68、2015
4. 矢内俊裕、川上 肇：腹腔鏡下腎尿管摘除術：尿管異所開口を伴う低形成腎について。臨泌 69：128-134、2015

2. 学会発表

1. 矢内俊裕、須田一人、坂元直哉、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、連 利博。臍部小切開アプローチによる乳幼児の胆道系手術 第117回日本小児科学会。2014.4.11～13 名古屋市
2. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、坂元直哉、松田 諭、平井みさ子、連 利博。非触知精巣の診断と治療方針 第117回日本小児科学会。2014.4.11～13 名古屋市
3. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、小野健太郎、松田 諭、平井みさ子、連 利博。膀胱尿管逆流症に対する内視鏡的注入療法の検討：再発症例での尿管膀胱新吻合術時の所見を含めて 第51回日本小児外科学会。2014.5.8～10 大阪市
4. 矢内俊裕、須田一人、小野健太郎、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、連 利博。臍部小切開アプローチによる小児外科手術の検討 第51回日本小児外科学会。2014.5.8～10 大阪市
5. 矢内俊裕、連 利博、須田一人、小野健太郎、松田 諭、川上 肇、平井みさ子。日帰り手術の現況：小児病院での現状と展望 第51回日本小児外科学会。2014.5.8～10 大阪市
6. 矢内俊裕。小児外科領域における内視鏡外科手術の現状と未来 第23回日本小児泌尿器科学会。2014.7.9～11 横浜市
7. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、小野健太郎、松田 諭、平井みさ子、連 利博、飯島佳織。手術を受けた児の長期予後 総排泄腔異常を含む直腸肛門奇形における中長期予後：特に性・生殖機能について 第

50 回日本周産期・新生児医学会。
2014.7.13～15 浦安市

8. 矢内俊裕、松田 諭、須田一人、
小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、
連 利博. 胆道拡張症における腹腔
鏡下手術と臍部小切開アプローチ
第 27 回日本内視鏡外科学会。
2014.10.2～4

9. 矢内俊裕、須田一人、石川未来、
小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、
連 利博. 漏斗胸に対する Ravitch
変法手術 第 34 回日本小児内視鏡
外科・手術手技研究会 淡路市

10. 矢内俊裕、須田一人、石川未来、
小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、
連 利博. 副腎良性腫瘍に対する腹
腔鏡下手術の有用性 第 56 回日本
小児血液・がん学会。2014.11.28～
30 岡山市

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性
疾患等克服研究事業（難治性疾患克服
研究事業）
分担研究報告書

消化管機能障害を呈した極低出生体
重児の発症前腹部超音波検査の検討

研究分担者 古川泰三 京都府立医科大学小
児外科 講師

研究要旨

【研究目的】壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis ; NEC)、特発性腸管穿孔(focal intestinal perforation ; FIP)、胎便関連腸閉塞(meconium-related ileus ; MRI)、胎

便性腹膜炎(Meconium Peritonitis ; MP)は極低出生体重児に見られる重篤な合併症である。本研究では、これら 4 疾患の発症前における超音波検査所見を調査し、各疾患特有の所見を検討することにより早期発見が可能となることを目的とする。

【研究方法】国内11施設におけるNEC、FIP、MRI、MPにて開腹術をおこなった極低出生体重児と在胎期間、出生体重をマッチさせた2症例を対照として後方視的対照症例研究を行った。観察項目は腹水貯留、腹水混濁、腸管壁肥厚、腸管拡張、腸管壁内ガス像、門脈ガスとした。統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確確率検定で解析した。有意水準は $p<0.05$ とした

【研究結果】国内 11 施設から、2003 年から 2012 年の 10 年間に、極低出生体重児で発症した 4 疾患（FIP、MRI、NEC、MP）のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は FIP 群 72 例、MRI 群 56 例、NEC 群 59 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照 367 例であった。その他（9 例）は単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。4 疾患の abd.Echo 施行率は平均 23.9%(48/201)と低く、各疾患では、FIP で 20.8%(15/72)、MRI で 16.1%(9/56)、NEC で 32.2%(19/59)、MP で 35.7%(5/14)であり、各疾患別でも abd.Echo 施行率は低かった。対照群(matched control)においては、367 例中エコー施行率は 0%(0/367)であった。

6 項目の所見のうち、FIP、NEC は腹水貯留の所見が最も多く、MRI では腸管拡張の所見が最も多かった。また腸管拡張の所見は MRI が他の 3 疾患に比べ有意に頻度が高いことがわかった。門脈ガスは NEC にしか認められない所見

であったが、症例数が少なく、他の3疾患との有意差は認められなかった($p=0.0558$)。しかし頻度の高い傾向にはあると思われた。

【結論】今回の検討では、MRIにおける腸管拡張の所見が他の3疾患と比べて特徴的であることがわかった。超音

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸管穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)、胎便性腹膜炎(Meconium Peritonitis; MP)は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。それぞれの病態別にその特徴をとらえ、いかに早期診断、早期対応できるかが課題である。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児のNEC、FIP、MRI、MP症例を集積して、特徴的な腹部超音波検査(以下 abd. Echo)所見を明らかにして各疾患で比較をし、それらの関連因子について検討をした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要11施設(安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医

科大学、兵庫県立こども病院)において、以下に示す1)~3)の条件を満たすNEC、MRI、FIPを対象とした。

29) 2003年1月1日~2012年12月31日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後28日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。

30) 出生体重1500g以下。

31) 致死性染色体異常(13,18トリソミー)は除く。

NEC、MRI、FIPの定義は以下とした。

35) NEC: 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類はBell分類を基本とする。

36) FIP: 組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。

37) MRI: 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部X線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいはmicrocolonを呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸にcaliber changeを認める。

38) MP: 胎生期に何らかの原因により穿

孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転小などの閉塞性病変を認めることが多いが閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

その他9例は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

観察項目は腹水貯留、腹水混濁、腸管壁肥厚、腸管拡張、腸管壁内ガス像、門脈ガスとした。

統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確確率検定で解析した。有意水準は $p<0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 対象症例

2. 国内 11 施設から、2003 年から 2012 年の 10 年間に、極低出生体重児で発症した 4 疾患（FIP、MRI、NEC、MP）のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は FIP 群 72 例、MRI 群 56 例、NEC 群 59 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照 367 例であった。その他（9 例）は単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

1)各症例数における abd.Echo 施行の割合（表 1）

4 疾患の abd.Echo 施行率は平均 23.9%(48/201)と低く、各疾患では、FIP で 20.8%(15/72)、MRI で 16.1%(9/56)、NEC で 32.2%(19/59)、MP で 35.7%(5/14)であり、各疾患別でも abd.Echo 施行率は低かった。対照群（matched control）においては、367 例中エコー施行率は 0%(0/367)であった。

表 1 各疾患における abd.Echo 施行

率

	FIP	MRI	NEC	MP	matched control
症例数	72	56	59	14	367
abd.Echo	15 (20.8%)	9 (16.1%)	19 (32.2%)	5 (35.7%)	0 (0%)

2)各症例における abd.Echo 所見（表 2）

表 2 のように、6 項目の所見のうち、FIP、NEC は腹水貯留の所見が最も多く、MRI では腸管拡張の所見が最も多かった。また腸管拡張の所見は MRI が他の 3 疾患に比べ有意に頻度が高いことがわかった。門脈ガスは NEC にしか認められない所見であったが、症例数が少なく、他の 3 疾患との有意差は認められなかった($p=0.0558$)。しかし頻度の高い傾向にはあると思われた。

表 2 各疾患における abd.Echo 所見

	FIP	MRI	NEC	MP	p
腹水貯留	10/15 (66.7%)	4/9 (44.4%)	12/19 (63.2%)	2/5 (40%)	0.5616
腹水混濁	0/15 (0%)	0/9 (0%)	2/19 (10.5%)	1/5 (20%)	0.306
腸管壁肥厚	1/15 (6.7%)	0/9 (0%)	2/19 (10.5%)	1/5 (20%)	0.6221
腸管拡張	1/15 (6.7%)	5/9 (55.6%)	2/19 (10.5%)	0/5 (0%)	0.0150*
壁内ガス	0/15 (0%)	0/9 (0%)	1/19 (5.3%)	0/5 (0%)	1
門脈ガス	0/15 (0%)	0/9 (0%)	5/19 (26.3%)	0/5 (0%)	0.0558
異常なし	3/15 (20%)	1/9 (11.1%)	0/19 (0%)	0/5 (0%)	0.1767

* 有意差($p<0.05$)あり

D. 考察

集計では、表 1 に示すように 4 疾患ともエコー施行率が低かった。最近では、超音波検査器機の発達により新生児の腸管壁構造も詳細に描出することが可能となって来ている。また新生児壊死性腸炎における門脈ガス、腸管壁内ガスも超音波画像で描出できるようになってきている。超音波検査は Xp のような被爆はなく、簡便な検査

であり、短時間で施行すれば、低出生体重児に対しても低侵襲であると考えられるため、今後は積極的に行うべき検査であると考えられる。各疾患別に見ると腹水貯留の所見が4疾患ともに多く認められた(表2)が、MRIにおいては腸管拡張が他の3疾患よりも有意差を持って多く認められ、MRIに特徴的な所見と言えると考えられた。また、NECにおける壁内ガス、門脈ガスの所見は、検出率は高くないが、他の3疾患では0%であり、特徴的であると考えられた。今回の検討では、Xpと超音波検査の所見を照らし合わせて検討できていないが、壁内ガス、門脈ガスの所見はXpでは検出できない時期に超音波検査で検出できる可能性もあり、超音波検査を積極的に施行することが、低出生体重児における消化管機能障害の救命率を上げる上で、今後の課題であると考えられた。

E. 結論

今回の検討では、MRIにおける腸管拡張の所見が他の3疾患と比べて特徴的であることがわかった。超音波検査の施行率が上がることにより、疾患別の特徴的な所見が明らかになってくる可能性があり、今後も検討を続ける必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin

promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2014; 49: 1749-52.

2: 木村 修, 古川 泰三, 樋口 恒司, 竹内 雄毅, 文野 誠久, 青井 重善, 田尻 達郎. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における出生前診断された横隔膜ヘルニアに対する治療戦略と成績. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50巻1号 Page87-89(2014.05)

3: 金 聖和, 文野 誠久, 樋口 恒司, 青井 重善, 古川 泰三, 木村 修, 田尻 達郎. 感染後の経過観察中に小腸捻転を併発した腸間膜リンパ管腫の2例. 日本小児外科学会雑誌 50巻2号 Page263-266(2014.04)

4: 竹内 雄毅, 樋口 恒司, 坂井 宏平, 文野 誠久, 青井 重善, 古川 泰三, 木村 修, 田尻 達郎. 腹部腫瘤により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich症候群の1例. 日本小児外科学会雑誌 50巻1号 Page76-80(2014.02)

5: 文野 誠久, 金 聖和, 坂井 宏平, 樋口 恒司, 青井 重善, 古川 泰三, 木村 修, 田尻 達郎. 【プロが見せる手術シリーズ(4): 難易度の高い腫瘍の手術】 腸間膜リンパ管腫切除術. 小児外科 46巻2号 Page143-147(2014.02)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性
疾患等克服研究事業（難治性疾患克服
研究事業）
分担研究報告書

低出生体重児の消化管機能障害にお
ける
血液型の検討

研究協力者 皆川京子 兵庫医科大
学 小児科 助教
研究協力者 三崎真生子 兵庫医科大
学 小児科 助教
研究協力者 野瀬聡子 兵庫医科大
学 小児科 助教

研究要旨

【研究目的】 早期産児の壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis; NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation; FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus; MRI）などの消化管機能障害における母児の血液型と合併症との関連性について後方視的に検討した。

【研究方法】 対象と方法；2003 年 1 月～2012 年 12 月までに新生児集中治療室および小児外科のある国内主要 11 施設に入院した極低出生体重児で NEC、MRI、FIP、MP などの消化管機能障害をきたした症例のうち、母の血液型、児の血液型が登録された 464 例で各疾患群での血液型別内訳、また、母 O 型血症、児 A 型（OA 不適合）母 O 型血症、児 B 型（OB 不適合）、それ以外の群の 3 群に分けて臨床背景、退院時転帰（生存、死亡）を後方視的に検討した。統計学的検討は、名義変数は χ^2 検定ま
A. 研究目的

たは Fisher 直接確率法、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。

【研究結果】 血液型の内訳であるが、児の血液型は対照群 335 例中 A 型 129 例（39%）B 型 75 例（22%）AB 型 45 例（13%）O 型 88 例（26%）で NEC57 例、A 型 23 例（40%）B 型 12 例（21%）AB 型 4 例（7%）O 型 18 例（32%）、MRI49 例 A 型 21 例（43%）B 型 14 例（29%）AB 型 7 例（14%）O 型 7 例（14%）、FIP68 例では A 型 36 例（53%）B 型 13 例（19%）AB 型 8 例（12%）O 型 11 例（16%）でどの疾患においても血液型の内訳の頻度には変わりはなかった。母親の血液型であるが、対照群 357 例で A 型 154 例（43%）B 型 71 例（20%）AB 型 41 例（11%）O 型 91 例（28%）であり、NEC53 例 MRI52 例、FIP58 例も同様に内訳の頻度には変わりはなかった。母児血液型の組み合わせでは、在胎週数、出生体重、分娩様式、性別、アプガースコア、RDS、CLD、頭蓋内出血（IVH）、脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症率は各群間で特に有意差を認めなかった。退院時転帰では NEC；OA 群（2 例）では他の群より有意に高い傾向にあった。（ $P<0.001$ ）OA、OB 不適合のない対照群では死亡退院は少ない傾向にあった。

【結論】 NEC、MRI、FIP、対照群において母児の血液型の比率は特に変わりがなかった。OA 不適合のある NEC の児（2 例）は全例死亡退院していたが、症例数が乏しいためその判断には今後の症例の集積が必要と考えられた。

近年の周産期医療の進歩により極

低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸管穿孔 (focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞 (meconium-related ileus; MRI) は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。各疾患別に病因を把握し早期診断、早期治療の補助診断となる指標について検討する必要があると考える。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP 症例を集積し母児の血液型とその割合、臨床的背景を検討した。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 11 施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院）において、以下に示す 1) ～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP を対象とした。

- 32) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 33) 出生体重 1500g 以下。
- 34) 致死性染色体異常(13,18 トリソミー)は除く。

NEC、MRI、FIP の定義は以下とした。

- 39) NEC: 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 40) FIP: 組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 41) MRI: 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。

対象症例 1 例につき 2 例の対照（週数 (±1 週) と体重 (±50g) を合わせた消化管機能障害非合併例) を設定し、症例対照研究を行った。観察項目として、疾患名、在胎期間、出生体重、性別、アプガースコア、分娩様式、RDS、慢性肺疾患、頭蓋内出血 (IVH)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、退院時転帰を母 O 型血型、児 A 型 (OA 不適合) 母 O 型血型、児 B 型 (OB 不適合)、それ以外の群の 3 群に分けて疾患別に比較検討した。

統計学的検討については、各項目について各群における比較検討をおこなった。名義変数は χ^2 検定または Fisher 直接確率法、統計学的検討については、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承

認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1 血液型の内訳

児の血液型は対照群 335 例中 A 型 129 例(39%)B 型 75 例(22%)AB 型 45 例(13%)O 型 88 例(26%)で NEC57 例、A 型 23 例(40%)B 型 12 例(21%)AB 型 4 例(7%)O 型 18 例(32%)、MRI49 例 A 型 21 例(43%)B 型 14 例(29%)AB 型 7 例(14%)O 型 7 例(14%)、FIP68 例で A 型 36 例(53%)B 型 13 例(19%)AB 型 8 例(12%)O 型 11 例(16%)どの疾患においても血液型の内訳の頻度に変わりはなかった。母親の血液型であるが、対照群 357 例で A 型 154 例(43%)B 型 71 例(20%)AB 型 41 例(11%)O 型 91 例(28%)であり、NEC53 例 MRI52 例、FIP58 例とも特に変わりはなかった。

疾患別血液型(児)の内訳					P=0.3719
	対照(335例)	NEC(57例)	MRI(49例)	FIP(68例)	
A型	129(39%)	23(40%)	21(43%)	36(53%)	
B型	75(22%)	12(21%)	14(29%)	13(19%)	
AB型	45(13%)	4(7%)	7(14%)	8(12%)	
O型	88(26%)	18(32%)	7(14%)	11(16%)	

疾患別血液型(母)の内訳					P=0.364
	対照(357例)	NEC(53例)	MRI(52例)	FIP(58例)	
A型	154(43%)	19(37%)	26(50%)	29(50%)	
B型	71(20%)	10(19%)	8(15%)	10(17%)	
AB型	41(11%)	7(13%)	7(13%)	5(9%)	
O型	91(28%)	16(31%)	11(21%)	14(24%)	

表 1 疾患別母、児の血液型の内訳
2 母児の血液型の適合よる検討
母 O 型一児 A 型、母 O 型一児 B 型、その他の組み合わせの 3 群に分け臨床的背景、退院時転帰を検討した。対照群の OA 群、OB 群、その他の群、NEC 群、MRI 群、FIP 群の各 OA 群、OB 群間、その他の群での在胎週数、出生体重、分娩様式、性別、アプガースコア、は各群間で特に有意差を認めなかった。児の合併症では、RDS、CLD、頭

蓋内出血(IVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症率は各群間で特に有意差を認めなかった。退院時転帰であるが、NEC；OA 群では 2 例中 2 例とも死亡退院であり、他の群より有意に高い傾向にあった。(P<0.001) また、OA,OB 不適合のない対照群では死亡数は少ない傾向にあった。

表 2 NEC MRI FIP 対照群 における 母児血液型別臨床背景の比較

NEC MRI FIP 対照群 における 母児血液型別臨床背景の比較													
母児型・内訳型	対照群			NEC			MRI			FIP			P
	OA	OB	その他	OA	OB	その他	OA	OB	その他	OA	OB	その他	
母児適合率 (%)	28.1 (25-35.5)	25.1 (22.2-28.1)	28.1 (25-35.5)	26.4 (23.5-29.4)	28.1 (25.2-31.1)	28.1 (25.2-31.1)	28.1 (25.2-31.1)	27.8 (24.9-30.8)	28.1 (25.2-31.1)	28.1 (25.2-31.1)	28.1 (25.2-31.1)	28.1 (25.2-31.1)	0.61
母児適合率 (n)	784	685	722.5	675(589-815)	720	720	688	675	688	789	688	824	0.1889
母児適合率 (n)	(285-1460)	(88-1460)	(385-1460)	(348-712)	(427-1280)	(427-1280)	(388-950)	(321-1272)	(421-1300)	(474-1712)	(385-1302)		
母児適合率 (%)	11/20	6/11	6/12	0/2	1/1	1/1	1/1	0/1	6/17	1/7	1/3	6/16	
母児適合率 (n)	28/13	27/1	27/1	0/1	3/1	3/1	3/1	0/1	3/1	24/27	1/1	4/1	0.1374
母児適合率 (n)	32/1	40/1	30/1	100/1	30/1	82/1	100/1	30/1	3/1	30/1	100/1	6/1	0.1374
アプガースコア 5分値	5(1-9)	4(1-8)	4(1-8)	1.5(4-7)	5(5-5)	4(4-8)	3(3-5)	4(1-6)	5(5-5)	5(3-10)	3(3-4)	4(1-9)	0.7056
アプガースコア 5分値	8(1-10)	7(4-9)	7(1-10)	7(5-9)	6(5-6)	6(5-9)	8(7-9)	7(1-7)	7(1-10)	7(1-9)	5(5-7)	7(5-9)	0.2320
新生児死亡率 (%)	22/9(71%)	11/10(87%)	14/12(83%)	1/1(100%)	3/1(100%)	3/1(100%)	3/1(100%)	2/1(100%)	6/1(75%)	1/1(100%)	1/1(100%)	2/1(100%)	0.3549
新生児死亡率 (n)	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0.3549
新生児死亡率 (n)	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0.3549
新生児死亡率 (n)	3/24(11%)	3/11(27%)	3/12(25%)	0/2(0%)	0/3(0%)	0/3(0%)	0/3(0%)	0/3(0%)	0/7(0%)	0/3(0%)	0/3(0%)	0/8(0%)	0.8989
新生児死亡率 (n)	5/26(19%)	6/7(86%)	4/12(33%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	0.2437
新生児死亡率 (n)	16/14(53%)	9/5(80%)	15/16(94%)	2/1(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)	2/2(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)	3/3(100%)	0.2793
新生児死亡率 (n)	2/29(6%)	2/11(18%)	11/23(48%)	0/1(0%)	1/2(50%)	1/2(50%)	1/2(50%)	1/2(50%)	0/7(0%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	<0.001

D. 考察

早期産の消化管機能障害の児の予後改善のためには、各疾患別に病因に影響を与える因子についての検討が必要とされる。

ABO 式血型物質は血液中だけでなく回腸 50%、十二指腸、空腸にも 80%以上存在するとされ、細菌感染症などでは血型抗原を認識する有害菌も認められている。新生児壊死性腸炎も、腸管粘膜での血型別抗原と胎内感作での血清中抗体や輸血などが影響しているとの報告がある。今回は ABO 不適合の有無による検討を行い、母 O 型児 A 型の児の死亡率が高い傾向であったがわずか 2 例であった。また、関連因子として本邦では異型輸血は少ないため赤血球輸血だけではなく FFP 製剤や免疫グロブリン製剤の投与の情

報なども必要であり、その判断には今後の症例の集積が必要と思われた。

E. 結論

疾患別血液型の内訳は母児とも特に変わりはなかった。母0児AのNEC群では死亡率が高かったが症例数が乏しいためその判断には今後の症例の集積が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

皆川京子, 安藤久美子, 谷澤隆邦.
MRS 診断との新生児への応用・周産期の画像診断, 周産期医学増刊号 vol.43 630-635 2014

2. 学会発表

36. 三崎真生子, 早川昌弘, 皆川京子, 野瀬聡子, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 漆原直人, 藤永 英志, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の検討. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害を合併した極低出生体重児における乳酸値測定の検討

研究協力者 皆川京子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究協力者 三崎真生子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究協力者 野瀬聡子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究要旨

【研究目的】 乳酸値は急性腸管虚血、壊死時の指標として有用性が報告されている。早期産児の壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸管穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)などの消化管機能障害において乳酸値が疾患群間の病態や予後評価の指標となるかを後方視的に検討した。

【研究方法】 対象と方法; 2003年1月～2012年12月までに新生児集中治療室および小児外科のある国内主要11施設に入院した極低出生体重児でNEC, MRI, FIP, MPなどの消化管機能障害をきたした症例のうち、手術直前の乳酸値の測定値が登録されたNEC33例、MRI30例、FIP38例、MP8例で各群間での臨床背景、手術直前の血液検査所見(乳酸、白血球数、血小板数、CRP)、退院時転帰(生存、死亡)を後方視的に検討した。統計学的検討は、名義変数は χ^2 検定またはFisher直接確率法、連続変数はKruskal-Wallis検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【研究結果】 手術直前の乳酸値ではNEC群 3.67 ± 3.5 、MRI群 2.11 ± 1.21 、FIP群 2.23 ± 1.13 、MP群 2.76 ± 1.41 であり、NEC群はMRI群よりは有意に高い傾向にあった。 $(P=0.0331)$ NEC群 vs FIP群 $(P=0.611)$ 、NEC群 vs MP群 $(P=0.938)$ MRI群 vs FIP群 $(P=0.8726)$ 、

MRI 群 vsMP 群($P=0.553$)では有意な差は認められなかった。全症例を退院時転帰により生存群、死亡群にわけ疾患別に両群間の乳酸値の比較をおこなった。(mean $\pm$ SD)で示す。乳酸値(mmol/L)は生存群(82 例)vs 死亡群(26 例); 2.27 ± 1.20 vs 3.97 ± 3.86 ($P=0.0025$)有意に死亡群で高値であった。疾患群別には NEC 群; 2.76 ± 1.45 vs 4.89 ± 5.10 と死亡群で高い傾向にあったが有意差は認めなかった。MRI 群; 1.97 ± 1.12 vs 2.71 ± 1.44 ($P=0.7428$)、FIP 群; 2.19 ± 1.09 、 2.61 ± 1.60 ($P=0.9958$)、MIP 群; 2.50 ± 1.18 、 3.53 vs 2.31 ($P=0.9895$)でも特に有意差を認めなかった。手術前血液検査所見の検討では生存群(75 例)vs 死亡群(23 例)で白血球数(/mm³); 13856.4 ± 12535.4 vs 13438.47 ± 13432.24

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸管穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。各疾患別に病因を把握し早期診断、早期治療の補助診断となる指標について検討する必要があると考える。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP 症例を集積して、腸管虚血を反映するとされる乳酸値の検討を疾患別に評価し、そ

$P=0.242$ 血小板(万/mm³); 19.65 ± 12.17 vs 15.22 ± 9.18 $P=0.255$ で両群間に有意差は認めなかった。CRP(mg/dl); 1.81 ± 3.38 vs 4.41 ± 5.34 、OR1.13(95%1.00-1.27) $P=0.043$ 、乳酸値(mmol/L); 2.2 ± 1.16 vs 3.89 ± 4.18 OR1.60 (95%CI1.12-2.25) $P=0.009$ と死亡群で高い傾向にあった。

【結論】：手術直前の乳酸値は NEC 群が MRI 群より有意に高く病態の違いを示唆していると考えられた。早期産消化管機能障害では死亡群で乳酸値が有意に高い傾向があり、乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において早期診断、早期治療の補助診断の一つとなると思われた。

の有効性を検討した。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 11 施設(安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院)において、以下に示す 1) ~3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP を対象とした。

- 35) 2003 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 36) 出生体重 1500g 以下。
- 37) 致死性染色体異常(13,18 トリソミー)

は除く。

NEC、MRI、FIP の定義は以下とした。

- 42) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 43) FIP：組織学的および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 44) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 45) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例 1 例につき 2 例の対照（週数（ ± 1 週）と体重（ ± 50 g）を合わせた消化管機能障害非合併例）を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎期間、出生体重、性別、アプガースコア、分娩様式、敗血症、RDS、慢性肺疾患、頭蓋内出血 (IVH)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、退院時転帰、手術直前の乳酸値、白血球数、CRP、血小板数を検討した

統計学的検討については、各項目に

ついて各群における比較検討をおこなった。名義変数は χ^2 検定または Fisher 直接確率法、統計学的検討については、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

国内主要 11 施設に入院した極低出生体重児において NEC、MRI、FIP、MP などの消化管機能障害をきたした症例のうち、手術直前の乳酸値の測定値が登録された NEC33 例、MRI30 例、FIP38 例、MP8 例のデータを収集した。

1 症例の背景

在胎週数は NEC 群、中央値 25.4 週、範囲（23.3-33.1 週）、MRI 群 27.1 週（22.5-34.1 週）、FIP 群 26.1 週（23.2-30.4 週）、MP 群 28.2（25.3-31 週）で NEC 群は MP 群より有意に未熟であった。（ $p=0.023$ ）

出生体重は NEC 群 729 g（427-1240g）、MRI 群 684g（337-1372g）、FIP 群 794 g（392-1392g）、MP 群 1111g（632-1462g）であり各群間に特に有意差は認めなかった。性別比（男/女）は、NEC 群 24/12（67%）、MRI18/14（56%）、

表 1 各群間における臨床的背景

	NEC	MRI	FIP	MP	P
在胎週数(w)	25.4 (23.3-33.1)	25. (23.3-33.1)	26.1 (23.2-30.4)	28.2 (25.3-31)	*0.0081
出生体重(g)	729 (427-1240)	684 (337-1372)	794 (392-1392)	1111 (632-1462)	0.0517
性別 男/女	24/12(67%)	18/14(56%)	FIP 28/11 (72%)	MP3/5(38%)	0.1303
経膈分娩/帝王切開	7/29(19%)	4/28(12%)	3/36(8%)	1/7(13%)	0.7782
アプガースコア 1分値	5(0%)	5(0-9)	5(1-10)	6(2-8)	0.7056
アプガースコア 5分値	7(2-10)	7(1-10)	7(1-10)	6(2-8)	0.9741
RDSあり/なし	34/2(94%)	24/8(75%)	29/10(74%)	29/10(74%)	0.0864
CLD(36w)あり/なし	19/13(59%)	16/9(64%)	17/17(50%)	3/4(43%)	0.6182
IVHあり/なし	13/22(37%)	10/22(31%)	12/24(33%)	1/6(14%)	0.6988
PVLあり/なし	2/30(6%)	7/17(29%)	2/19(6%)	0/6(0%)	*0.0229
敗血症あり/なし	4/32(11%)	5/26(16%)	2/37(5%)	0/8(0%)	0.3407
死亡例/生存例	14/22(39%)	6/26(19%)	5/34(13%)	5/34(25%)	0.7255

* $p < 0.05$

FIP 群 28/11（72%）、

MP3/5(38%)で特に有意差なく分娩様式、1分アプガースコア、5分アプガースコア、においても有意差は認めなかった。新生児合併症としてRDS、CLD(36w)、IVHでは各群間で有意差がなかったがPVL合併において有意にMRI群が高い傾向にあった。(P=0.0229) 死亡率は各群間で変わりはなかった。

(表1) 各群間における臨床的背景

2 各群間における乳酸値

各群間の手術直前の乳酸値 (mmol/L)を示す。NEC群では手術直前の乳酸値は 3.67 ± 3.5 でありMRI群 2.11 ± 1.21 、FIP群 2.23 ± 1.13 、MP群 2.76 ± 1.41 とNEC群が高い傾向にあり、特にMRI群よりは有意に高値 (P=0.0331)であった。NEC群vsFIP群(P=0.611)、NEC群vsMP群(P=0.938)では特に有意差はなく、MRI群vsFIP群(P=0.8726)

、MRI群vsMP群(P=0.553)においても特に有意な差は認められなかった。

表2 NEC群、MRI群、FIP群、MP群における手術前の乳酸値の比較

3 乳酸値と死亡例との検討

各疾患における退院時の生存群と死亡群での乳酸値の比較を表3に示す。

全症例を退院時の生存群と死亡群の2群に分けて疾患群別に両群の乳酸値の比較をおこなった。全体の症例数は、生存群は82例、死亡例は26例であった。乳酸値は生存群vs死亡群 2.27 ± 1.20 vs 3.97 ± 3.86 、有意に死亡群が高値であった。(P=0.0025) 疾患群の内訳で比較すると、NEC生存群は18例で乳酸値は 2.76 ± 1.45 、死亡群は 4.89 ± 5.10 で有意差はなかったが死亡群で高い傾向にあった。MRI群では生存群vs死亡群が $1.97 \pm$

1.12 vs 2.71 ± 1.44 (P=0.7428)、FIP群 2.19 ± 1.09 、 2.61 ± 1.60 (P=0.9958)、MIP群 2.50 ± 1.18 、

表3 各疾患における生存群と死亡群間の乳酸値の比較

	生存(n)	死亡(n)	P
NEC	18	14	
mean±SD	2.76 ± 1.45	4.89 ± 5.10	0.1487
MRI	24	6	
mean±SD	1.97 ± 1.12	2.71 ± 1.44	0.7428
FIP	34	4	
mean±SD	2.19 ± 1.09	2.61 ± 1.60	0.9958
MP	6	2	
mean±SD	2.50 ± 1.18	3.53 ± 2.31	0.9895
全体	82	26	
mean±SD	2.27 ± 1.20	3.97 ± 3.86	0.0025*

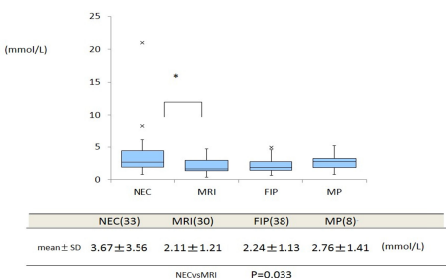
3.53 vs 2.31 (P=0.9895)でも特に有意差を認めなかった。

表3 各疾患における生存群と死亡群間の乳酸値の比較

4 手術直前血液検査と退院時転帰の比較

生存群、死亡群の手術直前の血液検査の比較検討を行った。白血球数(/mm3)は生存群(75)vs死亡群(23)で 13856.4 ± 12535.4 vs 13438.47 ± 13432.24 (P=0.242)、血小板(万/mm3) 19.65 ± 12.17 vs 15.22 ± 9.18 (P=0.255)、で両群間に有意差は認

表2 NEC群、MRI群、FIP群、MP群における手術前の乳酸値の比較



めず、CRP(mg/dl)は 1.81 ± 3.38 vs 4.41 ± 5.34 、OR1.13(1.00-1.27)P=0.043、乳酸(mmol/L) 2.2 ± 1.16 vs

3.89±4.18 OR1.60 (1.12-2.25) P=0.009
と死亡群で高い傾向にあった。

表4 手術直前の血液検査と予後の比較

	生存群(75)	死亡群(23)	OR (95%CI)	P
白血球数(/mm ³)	13856.4±12535.4	13438.47±13432.24	1.00 (1.00-1.001)	0.242
血小板(万/mm ³)	19.65±12.17	15.22±9.18	0.97 (0.91-1.02)	0.255
CRP(mg/dl)	1.81±3.38	4.41±5.34	1.13 (1.00-1.27)	0.043
乳酸(mmol/L)	2.7±1.16	3.89±4.18	1.60 (1.12-2.25)	0.009

(表 4)手術直前の血液検査と予後の比較

D. 考察

早期産の消化管機能障害の児の予後改善のためには、各疾患別に病因を把握し早期診断、早期治療の補助診断となる指標についても検討する必要があると考える。

乳酸は腸管虚血の診断においても有用であるとされ、血液ガス分析の際に同時に測定可能であるため早期産児管理の際にも比較的情報を得やすい。循環不全や臓器不全でも容易に上昇し合併症の多い早産児ではその解釈に注意を要するが、超低出生体重児の安定時の乳酸基準値は 2mmol/L 前後であり 4mmol/L ≤ で予後不良との報告もある。今回の検討では、手術直前の乳酸値は NEC 群では MRI 群に比べ有意に高値であり、より腸管虚血、循環不全が存在し、両者の病態の違いを反映していると考えられた。また、消化管機能障害の児においては疾患群にかかわらず、死亡群では高い傾向であった。手術前の血液検査でも白血球数や血小板数よりも指標となる可能性が示唆された。今回経時的な測定値の検討は行わなかったが、急激な上昇や、高値が持続する場合は病態や病状を把握するうえで重要な所見であ

り、乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において適切な手術の時期を判断する補助診断の一つとなるのかもしれない。

E. 結論

NEC 群では手術直前の乳酸値が MRI 群より高値であった。早期産消化管機能障害では死亡群でより高い傾向にあった。乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において有用であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

皆川京子, 安藤久美子, 谷澤隆邦.
MRS 診断との新生児への応用・周産期の画像診断, 周産期医学増刊号 vol.43 630-635 2014

2. 学会発表

37. 三崎真生子, 早川昌弘, 皆川京子, 野瀬聡子, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 漆原直人, 藤永 英志, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣, 極低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

消化管機能障害による極低出生体重児の消化管穿孔の腹水培養および抗菌薬選択の現状

研究分担者 漆原直人 静岡県立こども
病院小児外科 科長
研究協力者 三宅 啓 静岡県立こども
病院小児外科 副医長
研究協力者 野上勝司 静岡県立こども
病院未熟児新生児科 副医長

研究要旨

【研究目的】出生体重 1500g 以下の極低出生体重児 (VLBWIs) における消化管穿孔 (本症) は救命率も低く、課題の残る疾患である。出生後早期の疾患であり、発症原因、治療のコンセプトも通常の穿孔性腹膜炎とは異なる。本研究では多施設共同による、本症の術中腹水培養の結果および抗菌剤選択の現状を検討し、壊死性腸炎 (NEC)、特発性腸穿孔 (FIP)、胎便関連性腸閉塞 (MRI)、胎便性腹膜炎 (MP) の各疾患の特徴について考察を行った。

【研究方法】2003 年 1 月～2012 年 12 月に本研究参加 14 施設に入院をした VLBWIs のうち、消化管機能異常により手術を行い、消化管穿孔を確認した症例を対象とした。腹水培養に関しては培養提出した症例のみを対象とした。

【研究結果】腹水培養を提出した 73 例中 38 例 (52%) で菌が検出された。疾患別の検出率は NEC72% (18/25)、FIP52% (17/33)、MRI30% (3/10)、MP0% (0/5) であった ($p<0.05$)。検出菌株は NEC では Enterococcus7 例、Enterobacter5 例、Staphylococcus4 例、Klebsiella4 例、P.aeruginosa2 例、Candida、E.coli、Acinetobacter、

Bacillus がそれぞれ 1 例であった。FIP では Staphylococcus、Candida がそれぞれ 7 例、Enterobacter3 例、Enterococcus、E.coli がそれぞれ 1 例であった MRI では Staphylococcus、Candida、Klebsiella がそれぞれ 1 例であった。(NEC 対 FIP: $p<0.05$)。抗菌剤選択は、術中に消化管穿孔があり使用抗菌薬が確認された 132 例を対象とした。ペニシリン系もしくは第 2 世代までのセフェムにアミノグリコシドを加える形がそれぞれ 26 例と最も多く、両者で全体の 39% を占めた。疾患別では、NEC ではカルバペネム系+抗 MRSA 薬が最も多く、続いて第 3 世代以降のセフェム、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが多かった。FIP ではペニシリン系+アミノグリコシドが最も多く、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが続いた。

【結論】腹水培養に関しては疾患ごとに陽性率が異なり、検出される菌種にも疾患による違いを認めた。嫌気性菌の検出がないなど成人の穿孔性腹膜炎の原因菌とも異なる傾向があり、腸管細菌叢の形成過程なども関連していると思われ、治療にあたっても考慮すべきであると考えられた。

抗菌剤選択では、施設ごとの方針に大きく影響される部分が多いと思われたが、成人の腹腔内感染症ガイドラインなどの推奨とは若干異なる結果となった。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩、外科手術手技の向上により、新生児外科領域の治療成績は著しく向上した。しかしながら、壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）などに起因する消化管穿孔は、低出生体重児に発生しやすいこともあり、いまだ十分な治療成績が得られているとは言い難い。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の消化管穿孔に関して、腹水培養の結果や抗生剤選択の現状など腹腔内感染症としての特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 14 施設（大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、安生更生病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院、京都府立医科大学病院）において、以下に示す 1)～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP、MP を対象とした。

- 38) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 39) 出生体重 1500g 以下。
- 40) 致死性染色体異常(13,18 トリソミー)は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下

の 1)～4) とした。

- 46) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 47) FIP：組織学のおよび臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼のおよび組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 48) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 49) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 症例の背景

国内 14 施設から、疾患症例 210 例のデータを収集した。検討対象は、集積された症例のうち、消化管(小腸および結腸)穿孔が術中の所見で確認された症例とした。MP に関しては出生後には穿孔部位が自然閉鎖している

ものもあるため、穿孔を認めなかった症例も検討対象とした。対象は FIP72 例、NEC 59 例、MRI 20 例、MP 14 例、その他 9 例の計 174 例。このうち腹水培養に関しては培養提出された 73 例を対象とし、使用抗生剤の検討に関しては抗生剤使用状況の確認できた 132 例を対象とした。

2. 術中腹水培養 全体の検出状況-腹水培養の検出率を病態、栄養状態などを中心に表 1 に示す。培養検出率は 52% で、38 例から計 48 株を干出した。経腸栄養開始例に有意に検出率が高かった。また、疾患による検出率の違いを認め、NEC では 72% と高率に検出されたのに対し、MP では細菌検出は認めなかった。また、細菌検出の有無を提出日齢ごとに見ると、検出例では平均日齢 10.6 日なのに対し、非検出例では日齢 6.6 日と、検出例で有意に日齢が少ない結果となった($p<0.01$)。検出例の疾患別の平均日齢は NEC13.7 日、FIP7.1 日、

表1.腹水培養検出率

	検出率	p
全体	52%(38/73)	
経腸栄養		<0.01
あり	67%(36/54)	
なし	11%(2/19)	
プロバイオティクス		<0.05
あり	64%(25/39)	
なし	38%(13/34)	
穿孔部位		0.77
空腸	100%(2/2)	
回腸	50%(29/58)	
小腸(局在不明)	67%(6/9)	
結腸	25%(1/4)	
疾患		<0.05
NEC	72%(18/25)	
FIP	52%(17/33)	
MRI	30%(3/10)	
MP	0%(0/5)	

MRI11.3 日であった($p<0.01$)。

3. 検出株(図 1)

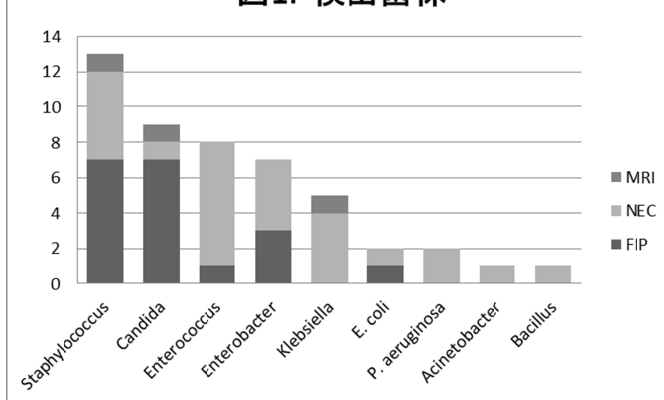
検出菌株は全体では

Staphylococcus13 例、Candida9 例、Enterococcus8 例、Enterobacter7 例、Klebsiella5 例、E.Coli2 例、P.Aeruginosa2 例、Acinetobacter1 例、Bacillus1 例であった。

疾患別にみると NEC では

Enterococcus7 例、Enterobacter5 例、Staphylococcus4 例、Klebsiella4 例、P.aeruginosa2 例、Candida、E.coli、Acinetobacter、Bacillus がそれぞれ 1 例であった。FIP では Staphylococcus、Candida がそれぞれ 7 例、Enterobacter3 例、Enterococcus、E.coli がそれぞれ 1 例であった MRI では Staphylococcus、Candida、Klebsiella がそれぞれ 1 例であった (NEC 対 FIP : $p<0.05$)。

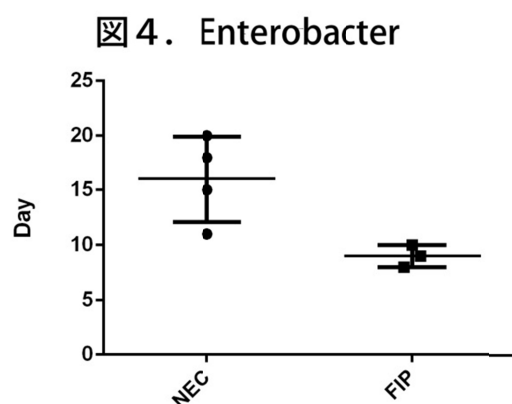
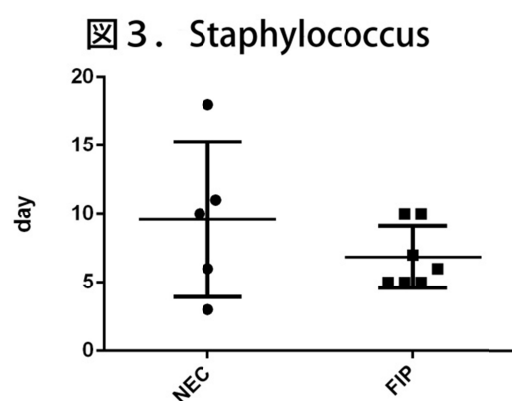
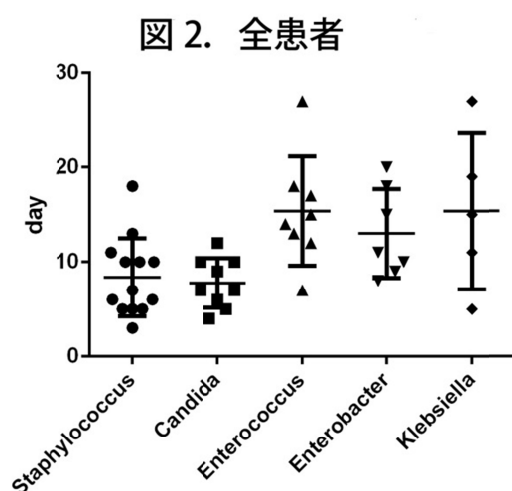
図1. 検出菌株



5 例以上の検出を認めた菌株の平均検出日齢は、Staphylococcus8.4 日、Candida7.9 日、Enterococcus15.4 日、Enterobacter13.0 日、Klebsiella15.4 日であった($p<0.01$)(図 2)。

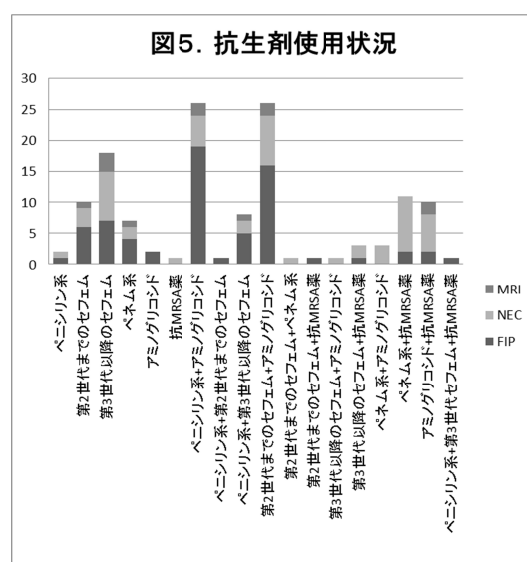
NEC、FIP 共に 3 例以上で検出された菌株に関し、疾患ごとの平均検出日齢

を算出した。Staphylococcus に関しては NEC が 9.6 日、FIP が 6.9 日であった($p=0.35$)(図 3)。Enterobacter に関しては NEC が 16.0 日、FIP が 9.0 日であった($p=0.06$)(図 4)。

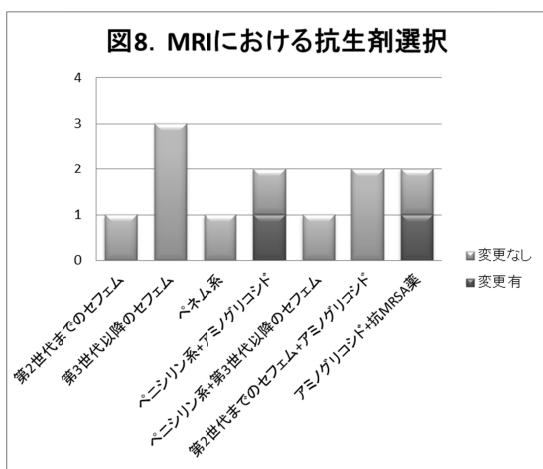
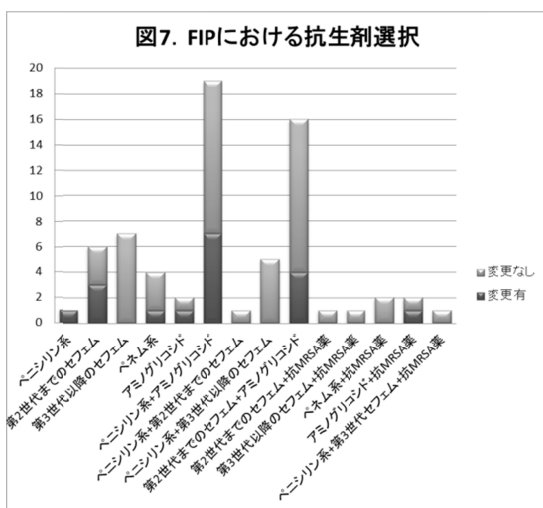
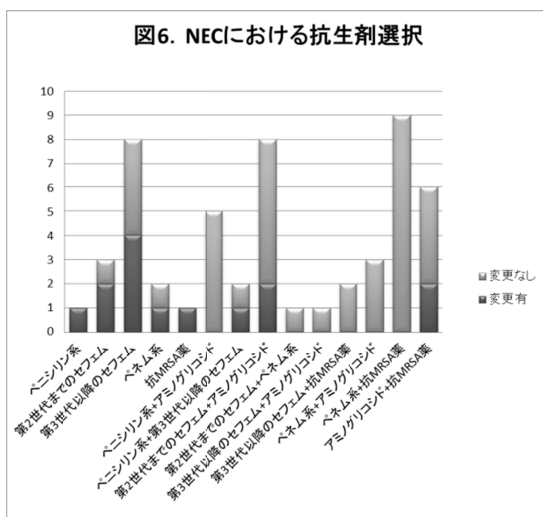


4. 使用抗菌薬の選択状況

穿孔症例の抗生剤使用状況を図 5 に示す。ペニシリン系もしくは第 2 世代までのセフェムにアミノグリコシドを加える形がそれぞれ 26 例と最も多く、両者で全体の 39% を占めた。



抗生剤選択を原因疾患別に検討した(図 6-8)。この検討に当たっては、治療開始後に抗生剤の変更の有無も調査した。NEC ではカルバペネム系+抗 MRSA 薬が最も多く、この組み合わせでは抗生剤の変更を行った症例はなかった。続いて第 3 世代以降のセフェム、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが多く、それらの組み合わせではそれぞれ 50%、25% の症例で抗生剤の変更が行われた。FIP ではペニシリン系+アミノグリコシドが最も多く、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが続いた。変更を行った症例は 37%、25% であった。MRI は症例数が少なく抗生剤の選択は多岐にわたっていた。



D. 考察

近年の周産期医療の進歩により新生児外科疾患の治療成績は向上した。しかし極低出生体重児の消化管穿孔は未だ救命率が低く、満足できる結果は得られていない。腹腔内感染症としての消化管穿孔を考えた場合、低出生児の未熟性もあり、重症化しやすい病態と考える必要があり適切な病態把握、治療選択が重要である。

一般的に穿孔性腹膜炎の起炎菌としては *Bacteroides* を中心とした嫌気性菌が検出頻度も高く重要であるが、今回の検討では嫌気性菌の検出は認めなかった。一つの原因として新生児の腸管細菌叢の形成において、嫌気性菌は比較的后期に定着されるとされており、発症時には腸管内にあまり存在しないことが考えられた。

Staphylococcus、*Candida* が比較的早期に発症した症例で多く検出されたことも、腸内細菌叢の形成がされる以前であることが関連していると思われる。一般的に穿孔性腹膜炎で *Candida* が検出されることは少なく、特に注意を要すると思われる。

今回の検討では疾患により検出される細菌株に差を認めた。一方で培養提出日齢に関しても細菌株により異なること、疾患により提出日齢が異なることから、この差が疾患に起因するものなのか、提出時期によるものなのかははっきりしなかった。今後の症例の蓄積を待ちさらなる解析が望まれる。NEC の発生に腸内細菌叢の異常が関与しているとされており、

Enterobacter や *Klebsiella* がその原因菌となりうると言われている。今回

の検討でも NEC で Enterobacter、Klebsiella が多く検出されており、その説を裏付ける結果となった。治療にあたってはこの結果を考慮に入れる必要があると思われる。

抗生剤選択に関しては、さまざまな組み合わせが採用されているが、これは施設による方針の違いも関係していると思われる。国内外の腹腔内感染症に対する抗菌薬治療のガイドラインでは、治療の原則は腸内細菌、

Bacteroides fragilis を中心とした嫌気性菌などに対するカバーを重視している。今回収集されたデータでは嫌気性菌の検出がなく、新生児期特有の原因菌を念頭にガイドラインをとられない抗生剤選択も必要であると思われる。

収集されたデータではアミノグリコシド系抗菌薬が比較的多数例に投与されていた。ガイドラインでは成人ではアミノグリコシド系の使用を推奨しない傾向があるようであるが、新生児期特有の細菌学的特徴もあると思われる、効果につきさらなる検討が必要であると思われる。

腹水培養で検出の多かった

Staphylococcus、Candida に関しては原因菌に特化した治療が必要になるため、治療のターゲットとするかが特に重要となる。Staphylococcus に関しては耐性菌に関する観点が重要となる。一般的に腹腔内感染症における MRSA の関与は術後腹膜炎が多くを占めるが、今回の検討では MRSA、MRCNS の検出も多く認めた。低出生児の消化管穿孔は通常 NICU 入院中の児に発症するものであり、施設における MRSA の検出率なども考慮し必要に応じ抗 MRSA 薬の使用を考慮することも必要かもしれない。抗真菌薬

に関しても新生児以外の腹腔内感染症においては検出率が低いこともあり、通常治療初期からの使用が推奨されることは少ないが、早期発症例では検出が多いことも考慮し、使用を検討してもいいと思われる。いずれにしても今回の検討では症例数が多くないこともあり、原因菌に応じた治療の奏効率という観点での検討が不十分であり、今後の課題として残る結果となった。

E. 結論

今回の研究により、低出生体重児の消化管機能穿孔における感染症としての特徴が明らかとなった。今後は今回得られた知見をもとに、適切な治療戦略を提示していく必要があると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 学会発表

1. 三宅啓、漆原直人、野上勝司、武浩志、白石淳、田口智章、藤永英志、横井暁子、大藤さところ、大橋研介、早川昌弘、奥山宏臣

極低出生体重児の消化管機能異常に対する外科治療の現状. 第 50 回日本周産期新生児医学会学術集会 2014.7 千葉

2. 三宅啓、福本弘二、宮野剛、矢本真也、納所洋、金城昌克、小山真理子、漆原直人、極低出生体重児の消化管穿孔における術中腹水培養の検討. 第 27 回日本外科感染症学会総会学術集会

2014.12 東京